

10.5
62

UNIVERSITY
OF MICHIGAN

✓ OCT 11 1955

MEDICAL
LIBRARY

日本癌学会及財団法人癌研究会編集発行

癌

“G A N N”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Founded by K. YAMAGIWA and Continued by M. NAGAYO

Vol. 46, Nos. 2, 3

September 1955

Edited and Published By

THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION AND
THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

Nishi-Sugamo, Toshima-ku, Tokyo, Japan

Subscription Price for Foreign Countries \$3.00 per Volume Post Free

Remittance should be made directly to the Japanese Foundation
for Cancer Research

日 本 癌 学 会

会 長： 森 茂樹

副会長： 太田邦夫

幹 事： 岸 三二

中原和郎（編集）

滝沢延次郎

久留 勝

太田邦夫（庶務）

田崎勇三（会計）

正宗 一

大島福造

吉田富三

森 茂樹

武田勝男

財 団 法 人 癌 研 究 会

会頭，理事長： 塩田広重

理事： 小池厚之助 宮川米次

佐々木隆興 滝沢敬三

田崎勇三 矢野一郎

監事： 今村繁三 三井高維

癌 研 究 所 長： 中原和郎

附 属 病 院 長： 塩田広重

附属病院副院長： 田崎勇三

中原和郎

塩田広重

森村市左衛門

西野忠次郎

杉山金太郎

坂口康蔵

田宮猛雄

THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION

President: Shigeki Mori

Vice-President: Kunio Oota

Executive Committee:

Sanji Kishi

Masaru Kuru

Hajime Masamune

Shigeki Mori

Waro Nakahara (Editor)

Kunio Oota (Secretary)

Fukuza Oshima

Katsuo Takeda

Nobujiro Takizawa

Yuzo Tazaki (Treasurer)

Tomizo Yoshida

THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

President and Chairman of the Board of Directors: Hiroshige Shiota

Board of Directors: Konosuke Koike

Yoneji Miyagawa

Waro Nakahara

Chujiro Nishino

Kozo Sakaguchi

Takaoki Sasaki

Keizo Shibusawa

Hiroshige Shiota

Kintaro Sugiyama

Takeo Tamiya

Yuzo Tazaki

Ichiro Yano

Board of Trustees: Shigezo Imamura

Takatsumi Mitsui

Ichizaemon Morimura

Director of Cancer Institute: Waro Nakahara

Director of Hospital: Hiroshige Shiota

Vice-Director of Hospital: Yuzo Tazaki

CONTENTS

Proceedings of the 14th General Meeting of the Japanese Cancer Association

I. Biochemistry

1. T. Ogawa, T. Kondo, H. Nakazato: Studies on Hyaluronidase in malignant tumour	83
2. Y. Misono, S. Tozawa: Observation of tissue succinic dehydrogenase by means of T.P.T.	84
3. T. Baba, T. Sugimura, M. Tanaka: Comparative studies of dehydrogenase activity of various tumors and organs by means of T. T. C. (Triphenyl-tetrazolium chloride).....	85
4. I. Nakata, K. Yamada, K. Kaneda: Studies on the nucleic acid bases in various tissues of Yoshida sarcoma bearing rats.....	89
5. T. Inoue: On the phosphorus metabolism of tumor bearing animals (1st report)	89
6. M. Sugi-ishi, Y. Fukui, Y. Igami: A study on the desoxyribonuclease activity of Yoshida ascitic liver cancer.....	93
7. K. Shimoyama: Experimental blocking of the Krebs cycle in normal and tumor bearing rats.....	95
8. T. Wada O. Kanazawa, S. Hosokawa, N. Sato: Polarographic studies on cancerous gastric juice (2nd report).....	97
9. H. Ohmori: On the effect of the cancer extract on the pancreas.....	98
10. H. Tamaki, K. Nakata: Influences of cancerous gastric juice on the liver enzymes (3rd report).....	99
11. H. Sato, K. Yunoki, K. Tsuru, T. Kizima, M. Kamimura: Studies on cancer toxin (6th report).....	101
12. S. Koike, Y. Kuroyanagi, T. Kondo: Influence on the adrenal gland and liver of rabbit following the injection of cancer-toxin.....	104
13. T. Kosuge, H. Tokunaka, S. Nakagawa: A study on the purification of the liver catalase reducing substance in malignant tissues.....	105
14. S. Aizawa, K. Tomita, K. Matsuda, S. Hishikawa: On the relation of the types of gastric cancer to liver catalase activity, and histochemical change in the liver.....	107
15. H. Endo, T. Sugimura, T. Ono, K. Konno: Catalase depressing tissue factors. (Toxohormone and Kochsaft factor).....	108

16. K. Ichiba, N. Ito, T. Itano: On the catalase activity and riboflavine level in the liver of the rats fed p-dimethylaminoazobenzene with cholesterol supplement.....	109
17. S. Miyajima: Studies on the liver catalase of mice bearing Ehrlichs ascites carcinoma. The mechanism of Toxohormone effect.....	111
18. T. Yasuda, K. Maruyama, Y. Hasegawa, H. Sannomiya, I. Akiyama: Filterpaper electrophoretic studies of ascitic tumors.....	114
19. K. Warabioka: Studies on the serum protein in patients with malignant tumor	117
20. K. Haruno, S. Kishi: On the liver glutaminase activity of rats fed with carcinogens.....	120
21. S. Kishi B. Asano T. Sato: On the liver choline oxidase in the course of liver cancer production of rats.....	121
22. B. Asano, K. Haruno, T. Sato, S. Kishi: Desaminase action on fatty acid amides in livers of rats fed with hepatic carcinogens.....	122
23. Y. Tagashira, M. Nakazima, S. Amano: Studies on the conjugation of the tissue protein with the carcinogens in experimental carcinogenesis.....	122
24. S. Sakaguchi: I^{131} uptake of the thyroid in Yoshida sarcoma rat.....	123

II. Symposium (Concering Cancer Diagnosis)

- T. H. Yosida: Peculiarities of cancer cell (karyological aspects)
T. Imai: Histo-pathological diagnosis
K. Takeda: Immunological peculiarities
T. Kurokawa: Internal medical aspects
T. Nakayama: Surgical aspects
K. Masubuchi: Gynecological aspects

III. Cancer Reaction, Diagnosis

25. H. Masamune, K. Sugimoto, H. Kawasaki: Chemical nature of KIK factor	126
26. M. Magara. S. Katayama, T. Okamoto: A serological test for cancer	128
27. K. Yamagishi, S. Kurokochi: A serological test for cancer.....	129
28. T. Wada, H. Ohara, Z. Nakazima, T. Sasaki, S. Awakawa, T. Kamada: On the mechanism of the polarographical serum test for cancer	131
29. H. Furue, T. Yamana: Differential diagnosis of gastric cancer using gastric juice	133

30. S. Imura, M. Aoki, K. Fujisima: A new biological method for diagnosis of cancer	136
31. A. Tabuchi, Y. Nakata, K. Nakamura: Diagnosis of breast and uterus cancers with P ³²	138

IV. Immunity

32. K. Takeda, H. Yoshio. T. Hashimoto, Y. Sakata, H. Kobayashi, T. Hayashishita, K. Ogasawara: Studies on the stabilization of the specific antigenicity of rats ascites tumors by trichloroacetic acid treatment	140
33. T. Kaji, M. Kato, K. Naoe, T. Arai, K. Matumoto, T. Eguti: On the hepatoma type specificity from the view point of the immunopathological correlation between hepatoma cell and liver cell.....	143
34. M. Aizawa, F. Naya. T. Suyama, M. Irie, S. Kaji: Electrophoretic studies on sera in animals immunized with ascites tumors of albino rat (2 nd report)	145
35. N. Kumagai, Y. Sato: Serological studies on malignant tumors (Preliminary report). Rabbit cell hemagglutination and hemolysis reactions.....	148
36. F. Tanino, D. Okamoto, A. Kimura, K. Hanyu, S. Sakai: The effect of several normal animal sera on the Ehrlich carcinoma cells and the transplantation study by the use of dead Willia anomala.....	150
37. M. Aizawa, Y. Katabami, S. Takano, Y. Noguti, A. Koga: On the condition of immune sera in the immunological therapy of rat ascites tumor	151
38. T. Yasuda H. Kano, H. Sannomiya, S. Sakata. Y. Hasegawa, T. Amano: Histochemical studies on cure process of ascitic tumors of rats.....	153
39. T. Yasuda, Y. Hasegawa, T. Amano, H. Kano, S. Sakata, K. Maruyama, K. Tama: On anti-tumor factor in ascitic tumors (2 nd report)...	155
40. T. Yasuda, S. Sakata, Y. Hasegawa, T. Amano, H. Kishima: On anti-tumor factor in ascitic tumors (3 rd report).....	160
41. T. Yasuda, H. Kano, Y. Hasegawa, H. Kishima, K. Tama: On anti-tumor factor in ascites hepatoma (2 nd report).....	163
42. T. Yasuda, H. Sannomiya, Y. Hasegawa, I. Akiyama: On anti-tumor factor in Ehrlich ascites carcinoma (2 nd report).....	167
43. I. Usubuchi, H. Abe: Studies on the heredity of the acquired immunity against tumor cells (a preliminary report).....	173
44. R. Yokota: Studies on inhibiting influence on the growth of tumors	

exerted by inoculation of tumors.....	174
45. R. Sato: Complete inhibition of the growth of the Yoshida sarcoma(4)...	177
46. K. Tabeyi: A new method for determining the host resistance to Yoshida sarcoma in rats.....	179

V. Cytology

47. T. Uekusa: Patho-morphologic studies on ascites quinone-carcinoma (report 1)	180
48. I. Usubuchi, T. Koseki, T. Terajima, T. Haga, T. Takada: Studies on the relation between the first and second types on the Hirosaki sarcoma	183
49. T. Fukuoka, T. Itano: Some morphological observations on mitochondria in the hepatic cells of the rats in the course of p-dimethyl-aminoazobenzene carcinogenesis supplemented with cholesterol	185
50. S. Makino, H. Nakahara, T. A. Okada: Observations of mitochondria in living tumor cells of the MTK sarcoma III.....	187
51. F. Watanabe, M. Azuma: A strain of free cell ascites hepatoma (Watanabe) of the rat	188
52. A. Atsumi, T. Sakai: Comparison of chromosomes in somatic cells and tumor cells of the white rat (1st report).....	191
53. H. Isaka, K. Nakamura, S. Odashima: Studies on the ascites hepatoma (VII). On the chromosome number of the ascites hepatoma cells derived from a single cell.....	194
54. K. Nakamura: Studies on the ascites hepatoma (VIII). Difference of chromosome numbers among tumor cells constituting the same "island" of the ascites hepatoma.....	196
55. S. Makino, K. Kano, A. Tonomura: Chromosome analysis in four polyploid rat ascites tumors.....	199
56. S. Makino, T. H. Yosida: Significance of abnormal nuclear divisions in tumor cells and their cause.....	201
57. H. Uno: Cytochemical studies of the free tumor cells by the supravital fluorescens technique.....	203
58. H. Uno: Studies on the bright granule in the free tumor cells.....	205
59. A. Oda: Differential staining method for dead and live tumor cells.....	207
60. T. Takeuchi, A. Maeda, I. Tsutsumi: Histochemical study on enzymes of cancer cells in ascites.....	209
61. S. Osato, H. Mori, S. Honda: The electron microscopic and microchemical studies of tumour cell I.....	210
62. Y. Tanakadate, S. Hasegawa, J. Tamura: Cytological studies of	

malignant tumour	212
63. M. Tobioka, M. Tsuzuki: Studies on cultured reticulosarcoma of rat by phase contrast cinematography.....	213
64. G. Kusumoto: On liver cells in Ehrlich's ascites carcinoma.....	215

VI. Case Reports

65. S. Ohashi, A. Kawasaki: A case of "Warthin's tumor" (papillary cystadenoma lymphomatosum).....	217
66. M. Fujita, O. Koike: A case of craniopharyngioma.....	219
67. H. Namiki, H. Nomura, J. Arai: Two autopsy cases of craniopharyngioma	220
68. S. Nagaoka, S. Yamanoue, J. Tsuda: A case of "Kloakenblase".....	220
69. Y. Otaka, T. Suzuki, J. Ide: A case of the so-called struma lymphomatosa (Hashimoto's disease, lymphadenoid goiter)	223
70. Y. Yamagata, M. Kojima: 4 cases of tumors of the sympathetic nervous system, with special reference to their cytology.....	225
71. Y. Shimono, M. Yuasa: Two autopsy cases of malignant tumors (sympathogonioma and sympathoblastoma) in sympathetic nerve system.....	228
72. K. Yao, T. Yamamoto, T. Arai: A case of sympathoblastoma of an adult woman.....	230
73. S. Chin, Y. Nakahashi: A case of retinoblastoma.....	231
74. N. Tanaka, W-C. Chen: A giant chordoma-like tumor of the subcutaneous soft part of the nape.....	233
75. M. Anzai: A case of malignant paraganglioma in the right thigh.....	236
76. S. Fukumizu, Y. Tokoro, S. Murata: On the Malherbe-Chenantaïs tumor	238
77. M. Kojima, N. Matoba, S. Hakomori N. Otomo: An autopsy case of pseudomyxoma peritonei, with biochemical examination of gelatinous substances obtained from tumor tissues.....	240
78. T. Yoshii: An autopsy case of liposarcoma in the abdominal cavity.....	242
79. S. Oboshi, T. Sakuraba, K. Aoki: An autopsy case of primary hemangiosarcoma in ileum	244
80. A. Yoshikawa: Polymorphous cell sarcoma resembling mesothelioma of the pleura with complication of plumonary tuberculosis.....	246
81. N. Sasano, Y. Kinoshita, N. Matoba, K. Otomo, Y. Kosaka: Two autopsy cases of gastric leiomyosarcoma	248
82. T. Kobayashi: An autopsy case of leiomyosarcoma developed in the left kidney	250

83. T. Monzen, F. Naito: An autopsy case of generalized malignant melanoma with femoral fracture.....	251
84. N. Tanaka, W-C. Chen: Two cases of synovial sarcoma.....	253
85. Y. Oyake, I. Momoi: An autopsy case of colon sarcoma associated with lung-liver metastases and Recklinghausen's neurofibromatosis.....	255
86. R. Kimura: An autopsy case of the so-called "giant sarcoma" in the right pleural cavity.....	257
87. K. Kojima: An autopsy case of lymphatic reticulosarcomatosis with striking cranial nerve symptoms	259
88. K. Tashiro: Three autopsy cases of thymoma	261
89. K. Oikawa, N. Yoshimura, K. Kawai: An autopsy case of multiple myeloma	263
90. T. Ono, K. Aburakawa: An autopsy case of \bar{r} -myeloma (\bar{r} -plasmocytoma)	265
91. J. Toriumi, T. Asakura, K. Tsutsui: On the superficial cancer of the stomach. A case report.....	267
92. K. So, T. Kubo, I. Amano: An autopsy case of hepatoma-like secondary hepatic cancer from the stomach	269
93. S. Nakagawa, T. Omori: An autopsy case of carcinoma of the lung in a 10-years-old male.....	270
94. K. Yokoro, K. Sasaki: An autopsy case of pulmonary carcinoma with metastatic growths at unusual sites.....	272
95. A. Yamanaka, S. Hinohara, T. Hashimoto: Primary diffuse carcinomatosis of the spinal meninges accompanied with a cancerous epidermal cyst of the base of the brain. Report of a case of autopsy	274
96. S. Yamamoto, M. Ishihara, Y. Kawashima: A case of wide-spread bone metastases occurring as recurrence of mammary carcinoma.....	276
97. K. Masubuchi, Y. Misonou, M. Tanaka: A case of bilateral primary cancer of fallopian tubes.....	277
98. Y. Yoshimura, N. Matsuoka, K. Kimura, M. Funakoshi: An autopsy case of stomach cancer with Krukenberg's tumor (left) following the right ovariectomy (granulosa cell tumor).....	279
99. T. Ono, K. Yamada: Coexistence of adenocarcinoma of the uterus and squamous-cell carcinoma of the maxillary cavity: Report of a case. (Statistical observation upon the primary multiple tumors).....	280
100. Y. Ohnuki: Two cases of early carcinoma and a cellular group as the remnants of Gastner's duct: Histological study by means of consecutive sections	282

VII. Histology

101. **M. Miyakawa, I. Shibata:** Histopathologic studies on metaplasia of mucous epithelium from view point of carcinogenesis.....284
102. **K. Hayashi, K. Matsuyama:** On the so-called "non-typical proliferation" of the bronchial epithelium.....287
103. **K. Takemoto:** Primary carcinoma of the lung; A histo-pathological studies on 60 autopsy cases.....289
104. **H. Kitamura, T. Oda, H. Miyaji, A. Wada, T. Hayashi:** A study of histological classification of bronchogenic carcinoma (416 cases).....291
105. **T. Imai, M. Enjoji:** On the so-called alveolar cell carcinoma.....293
106. **S. Matsumoto, K. Oota:** Gastric neoplasms other than carcinoma: a histologic and statistical study on 1235 resected stomachs.....296
107. **Y. Umehara, T. Ogasawara:** Histological studies on the early stadium of the cancer from a stomach ulcer.....297
108. **T. Murakami, S. Nakamura, T. Suzuki:** On the histogenesis of gastric cancer based upon the observations of cancer in situ (5th report)299
109. **A. Fukuyoshi:** On the liver-metastasis of gastric carcinoma (II).....300
110. **S. Kawahara:** Histochemical study of gastric cancer.....304
111. **M. Tanaka, K. Oota:** Adenocarcinoma of uterine cervix: A study on the histogenesis305
112. **S. Shinagawa, Y. Saito, Y. Kawasaki, I. Sudo:** Studies on the so-called precancerous changes of endometrium (with special reference to the postmenopausal hyperplasia of endometrium and its relation to estrogen metabolism).....306
113. **O. Kawase, M. Hayashi, K. Simoda, K. Ogata:** Enzymo-histochemical studies on cancers of the mammary gland, uterus and prostate. (Report 1)301
114. **H. Tokuyama, A. Sawada, S. Mizota, K. Tukada:** Histological and endocrinological relationship between malignant and benign tumors of the breast311
115. **H. Yogo, R. Suzuki:** Histologic studies of breast tumors.....313
116. **O. Shinohara:** Observation of blood vessel distribution in carcinoma masses by reconstruction method.....316
117. **T. Ohno, T. Fugawa, T. Murata:** Histologic structure of hyperplasia and tumor of mesenchymal origin with special reference to biological behaviour317
118. **T. Wakabayashi:** Pathohistological study on ependymoma (Report II)...319

119. M. Takashi: On histological types of tumors arising in the paranasal cavities	321
120. T. Kimura, R. Kono, R. Kimura, T. Uyeda: Histological features of the sweat gland tumor, especially the combination with cavernomatous pictures	324
121. Z. Tamura, I. Sakai: Studies on the morphological variability of malignant tumors (1st report). A histological study on the growth of ascites hepatoma in various organs.....	327
122. K. Hano, F. Mimura: Studies on metabolism of cancer tissues (II). Experimental mucous degeneration of ascites cancer (2).....	329
123. A. Hanabusa, N. Mochizuki: Histochemistry of peptidase on the malignant tumor tissues.....	330
124. K. Tomita, T. Takeuchi: On the phosphamidase reaction of tumor tissues	333
125. E. Chiuma, T. Fujiwara, H. Hiraiki: Electron microscopic study on the fibrils surrounding ascites hepatoma cells.....	334
126. K. Yagawa, Y. Tajima, Y. Murayama, T. Fuse: Study on the nodular goiter (continued). Pathohistological study.....	335
127. E. Chiuma, T. Hasegawa, H. Hiraiki: Stromal reaction of the experimental liver carcinoma induced by p-dimethylaminoazobenzene.....	337

VIII. Carcinogenesis

128. F. Oshima, S. Iwase, F. Kanemaki, K. Komada: Relationship between carcinogenesis and environment.....	338
129. T. Okada: Studies on the prevention of cancer by thermal springs	340
130. T. Fukushima: A new hypothesis concerning carcinogenesis	342
131. T. Fukushima: Some speculations on the relationship between carcinogenesis and glycolysis. Neoplasm and inflammation.....	344
132. C. Nagata, K. Fukui, T. Yonezawa, H. Kitano, Y. Inamoto, K. Kanai, Y. Tagashira: Electronic structure and chemical reactivity of azo compounds and carcinogenic activity of these compounds	346
133. Y. Hamazaki, S. Kondo, I. Ikegami: Experimental tumor formation induced by intestinal infection of the HST (Hamazaki) virus.....	348
134. K. Shinpo: Histochemical and biochemical studies on the development of the butter yellow induced rat hepatoma.....	351
135. S. Iwase, K. Fujita: Effect of trypan blue and trypan red upon the carcinogenesis in rats fed DAB.....	352
136. S. Odashima, K. Nakamura: Nitromin effect on the methylcholanthrene tumor in mice.....	354

137. K. Mori, I. Hirafuku, T. Murakami, S. Ichii: Hyperplastic lesions of glandular stomach of rats induced by oral administration of 20-methylcholanthrene	357
138. S. Azuma, H. Terashima, H. Miyaji, T. Nagao, T. Sugikoto: Changes of bronchial epithelium in rabbit produced by intratracheal administration of methylcholanthrene.....	358
139. F. Kishizawa: Carcinogenic action of p-benzoquinone on the lung of mice by the experimental inhalation (Report 2).....	359
140. M. Ogata, Y. Akamatsu, H. Kawasaki, Y. Tsubura: Histological studies of spontaneous and induced lung tumor in mice.....	351
141. S. Arakawa: Experimental production of sarcoma of mice with the subcutaneous injection of high concentrated sugar solutions, especially lactose, and mixture of laevulose and glucose.....	363
142. F. Watanabe, S. Sugimoto: Study on the carcinogenicity of aldehyde. 2nd report. Seven cases of transplantable sarcomas of rats appearing in the areas of repeated subcutaneous injections of urotropin.....	363
143. M. Umeda: Rat sarcoma produced by the injections of eosine yellowish	367
144. M. Umeda: Experimental production of sarcoma in rats by injection of rhodamine B (II nd report)	369
145. T. Uekusa: Influence of triphenyl-tetrazolium chloride on the production of levulose sarcoma in mice (Report 2).....	371
146. S. Tokuoka: Leukemia-like changes in mice administered with nitrogen mustard N-oxide (Nitromin).....	374
147. T. Yamamoto, A. Yamada: Pathological studies in rats injected with methyl-bis (β -chloroethyl) amine N-oxide hydrochloride (Nitromin) in various ways	376
148. Y. Nishizuka, Y. Tsujii, K. Nakagawa, A. Ojima, S. Saeki, S. Mori: Experimental studies on leucolymphosarcomas.....	378

IX. Transplantation

149. T. Chiba: Studies on avian leukosis. (Spontaneous cases and transmissible erythroleukosis	380
150. H. Katsuta, H. Endo, T. Takaoka, Y. Oishi: Studies on the growth-promoting substances for animal tissue cells in the simplified replicate tissue culture	382
151. K. Takano, M. Yamada: Tissue culture in roller-tube. II. Cultivation of tumor cells principally.....	384
152. K. Aburakawa, G. Iwaki: Tissue culture of brain tumors (II report).....	386

153. M. Yamada, K. Takano: Effect of pretreatment with tumor materials on tumor transplantation.....	388
154. N. Kubo: Studies on the effects of the inoculation of the skin upon the transplantation of the tumour	390
155. H. Tauchi, I. Noguchi, H. Miyake, K. Toyonaka: On the tumor formation by subcutaneous transplantation of cultured tissue (preliminary report).....	392
156. K. Yoshida: Transplantation on the Yoshida sarcoma by aspiration.....	394
157. I. Hirono, C. Yokoyama: On the form of growth of the Yoshida sarcoma	395
158. Y. Wada, J. Tamura, Y. Tomita, M. Yamada: Relation between mast cells and tumor cells in ascites hepatoma and Takeda sarcoma...	397
159. I. Arakawa, S. Kosugi: Studies on the subcutaneous transplantation of the Usubuchi sarcoma	399
160. K. Tsuboi, S. Suzuki: Experimental study on the formation of lung metastasis in ascites cancer of mice.....	400
161. Y. Sugahara: Studies on the pathological findings of the gastric mucous membrane of the Brown-Pearce carcinoma rabbit. Especially on its metastasis	402
162. F. Watanabe, T. Hosaka, M. Azuma: Study of the clinically so-called infectious venereal sarcoma of dogs. (3rd report) Chromosomes of free sarcoma cells in the secretion of venereal sarcoma of dogs and fluid infection among dogs by free tumor cells.....	404
163. T. Masuyama, J. Goto, H. Ota: Observation of a transplantable fowl sarcoma	406
164. T. Baba: A transplantable fibrosarcoma in hybrid parrakeet.....	408

X. Statistics

165. H. Kobayashi, S. Iwanaga, T. Kosaka: Mass screening of cancer in Hokkaido (first report).....	410
166. H. Sato, H. Aoki, T. Itano, K. Ichiba, N. Ito: On human cancer in Nara prefecture (5th report). Statistic observation on biopsy cases in Nara prefecture, from 1950 to 1954.....	411
167. H. Sato, Z. Takeuchi, S. Yamamoto, T. Nakai: On human cancer in Nara prefecture (6th report). Investigations on proper estimation of cancer death figures.....	414
168. A. Nakanishi: Distribution of cancer in Amakusa district, Kumamoto prefecture	416
169. T. Hirayama, Y. Hamano: The significance of the smoking factor	

in the epidemiology of the cancer of the lung.....	418
--	-----

XI. Surgical Therapy

170. K. Suruga, Y. Naiki: Reexamination of radical operation of carcinoma of the esophagus	419
171. T. Ugai, S. Cho: Pathological studies on the prognosis of cancer patient (Report I). On the stomach cancer.....	422
172. Y. Aiko: On the prognosis in cervical cancer patients operated on in our clinic. (Relationship between C.P.L. classification by Imai method and prognosis)	427
173. Y. Otani: Parametritis post panhysterectomy (Okabayashi method) of carcinoma of the cervix uteri	428
174. K. Masubuchi, Y. Tenjin, H. Kubo: Three and four year cure rate of treatment of cancer of the cervix uteri in our clinic (II nd report)...	430

XII. Radiological Therapy

175. I. Hirono: Cytological studies on the mode of action of X ray and alkylating agents	433
176. K. Gotoda: Studies on the changes of nucleic acid volume on the tissues of uterine cancer and the surrounding tissues by the radio-isotopes, especially radioactive cobalt irradiation.....	435
177. Y. Kawauchi: The cytologic studies of the vaginal smear of the uterine cervix cancer by the use of artificial radioactive isotopes (P^{32} , I^{131} , Co^{60})	436
178. I. Nitta: Histological study on the changes induced in cervical cancers of the uterus by artificial radioactive isotopes Co^{60} and P^{32} ...	437
179. S. Isome: Clinical study of the Miyamoto-Inagaki's phenomenon of blood serum (Part X); Effect of radiation therapy on malignant tumors.....	439
180. H. Yamashita, S. Suzuki, H. Akamatsu, J. Fujita, Y. Kishigami, K. Tamura: Some experiences in cancer treatment with Co^{60} teletherapy units	441

XIII. Chemotherapy

181. H. Yamashita, F. Kinoshita: Experimental studies on the effects of chemotherapy and radiation therapy of malignant tumours.....	443
182. S. Yamamoto, M. Ishihara, Y. Kawashima: Study on the liver catalase of malignant tumors.....	444
183. T. Aoki, N. Mochizuki, A. Hanabusa, Y. Hashimoto, K. Igarashi,	

- H. Nakazawa: Histochemical studies on cancer tissues (4th Report). Effects of antineoplastics on cancer tissues.....447
184. K. Tada, T. Sannomiya, M. Iida: On the influence of NaF on Ehrlich's ascitic cancer.....450
185. T. Hosoda, M. Shinomiya, A. Nitta, S. Sonehara, S. Miyaji: The inhibitory effect of mercury compounds on the growth of Yoshida sarcoma (II nd report).....451
186. S. Kanaki, H. Fujikawa: Effects of various compounds on the Yoshida sarcoma cells. On the nuclear-staining with congo red and trypan blue453
187. K. Oda, F. Sato: Study on the chemotherapy of malignant tumors (VIII). Effects of various dyes on tumor cells.....455
188. K. Kano, T. Tanaka: Effect of GT-41 (Myleran) on tumor cells of the MTK-sarcoma III.....457
189. H. Yamaguchi, N. Terashita, K. Shibata, T. Kurahori, S. Kato, Y. Yoshimura: Effect of *o*-bromoethylbenzotriazol on Yoshida sarcoma...458
190. T. Ishihara, T. H. Yosida: Nitromin-resistant line developed in the Ehrlich ascites carcinoma461
191. S. Oboshi, K. Aoki, T. Sakuraba, T. Ishikura, T. Yoshida, M. Sato: Effect of nitromin and sarkomycin on some ascites tumors.....462
192. T. Kondo, H. Yamauchi, H. Nakazato: The influence of nitrogen mustard, nitromin and TEM on the DNA (desoxyribonucleic acid) of various kinds of tumors466
193. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, H. Imamura: Experimental studies on chemotherapy on malignant growth employing Yoshida sarcoma animals (VIII). Estimation of time during which nitrogen mustard derivatives remain effective in the peritoneal cavity469
194. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, H. Imamura: Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals (IX). Effect of some new nitrogen mustards and their N-oxides475
195. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, H. Imamura: Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals (X). Inhibiting effects of various nitrogen mustards upon small number of Yoshida sarcoma cells (2)...480
196. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, M. Satoh, H. Imamura: Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals (XI) Effect of Quinone derivatives, anti-

	biotics, alkaloids, organoarsen, and other miscellaneous compounds.....	482
197.	H. Satoh, H. Imamura: Studies on the toxicity of "nitromin" (III) ...	485
198.	K. Kasiwabara, S. Saito, N. Utimi, S. Sato: Influence of nitromin like substances on the blood and bone marrow pictures	488
199.	J. Suganuma, R. Kawakubo, N. Hatano, Y. Yoneyama, H. Katsu- numa: The influence of some anti-cancer agents upon vitamin B ₁₂	490
200.	S. Oboshi, K. Aoki, T. Sakuraba, T. Ishikura, T. Yoshida, M. Sato: Clinical experience of some anti-tumor substances (1 report). 4 autopsy cases treated with sarkomycin	492
201.	Y. Koyama, M. Kono, Y. Takemasa, R. Fukuda: Studies on the treatment of malignant disease (IV).....	494
202.	S. Sakai, G. Saito, K. Minoda, F. Fukuoka: On the anti-tumor effect of quinone derivatives.....	496
203.	M. Ishikawa, A. Aebe, Y. Fukui, M. Washino: Effects of some anti-cancer agents on the metabolism of nucleic acids. An in vitro study with radioactive phosphorus (II).....	497
204.	K. Akaishi, S. Yoshimatsu, Y. Akama, K. Sato: Effect of com- pounds having unsaturated seven membered ring structure on Yo- shida sarcoma (4th report). (Appendix: with two cases of clinical application of colchicine derivatives).....	498
205.	S. Yamamoto, S. Mizunoe, K. Mazima, T. Nomura: Effect of 6- mercaptapurine on implanted malignant tumor of animal.....	501
206.	S. Shiba, S. Kimoto, H. Imamura: Effects of 8-azaguanine on malignant tumors (III). Its effects on the Yoshida sarcoma (esti- mation of DNA content).....	502
207.	T. Kondo, T. Marayama: The influence of 8-azaguanine on tumors and its enhancement.....	503
208.	Y. Iwai, A. Kawasaki, K. Isizuka: Clinical studies on cancer chem- otherapy (IV th Report. 8-azaguanine)	506
209.	S. Kuroyanagi, S. Miyajima, M. Hirota, T. Yamana: Effect of 8- azaguanine on malignant tumors.....	509
210.	S. Takashi, T. Hachisuka, H. Ozaki, T. Fujita: The effect of polysac- charide on Ehrlich ascites carcinoma.....	510
211.	S. Ono, O. Hattori, Y. Nagai, I. Nagata: Oncolytic effect of influ- enza virus upon Ehrlich carcinoma and Yoshida ascites hepatoma.....	512
212.	K. Nishioka, A. Fujii, M. Nishikawa, T. Yamamoto: Studies on anti-tumor viruses.....	514
213.	H. Kikuchi, K. Kimura, M. Matsuzawa, T. Yasima: Application of "in vitro contact test" for the screening of anti-tumor substances.....	516

214. S. Ishiyama, H. Hirayama, M. Takamura, T. Ohashi: Further observation on the effect of sarkomycin against Ehrlich's carcinoma.....518
215. I. Maruyama, H. Nakamura: The effect of sarkomycin on malignant tumor519
216. T. Yamamoto, T. Komeiji: Some considerations upon the mode of action of sarkomycin.....520
-

目 次

第 14 回 日本癌学会総会記事

I. 生 化 学

1. 小川富三, 近藤達平, 中里博昭 : 悪性腫瘍とヒアルロニダーゼに関する研究 83
2. 御園生雄三, 戸沢 澄 : TPT による組織コハク酸脱水素酵素の観察 83
3. 馬場恒男, 杉村 隆, 田中 良 : T.T.C. を標示薬とした各腫瘍, 臓器
の脱水素酵素活性度の比較 84
4. 仲田伊左夫, 山田一正, 金田喜代子 : 吉田肉腫白鼠諸臓器中の核酸塩基
関連物質について 89
5. 井上哲夫 : 実験的腫瘍動物の糖代謝について (第一報) (吉田肉腫移植
白鼠の各臓器の総糖の specific activity) 89
6. 杉石正司, 福井良久, 伊神義行 : 吉田腹水肝癌の核酸分解酵素に関する研究 93
7. 霜山一雄 : 健常並びに担腫瘍ラットにおける Krebs 輪廻の実験的遮断 95
8. 和田武雄, 金沢 収, 細川 忍, 佐藤矩康 : 胃癌胃液のポーラログラフ的研究 ... 97
9. 大森弘介 : 癌浸出液の腓におよぼす影響について 98
10. 玉置治彦, 仲田和夫 : 胃癌胃液の肝諸酵素におよぼす影響について
(第3報) アスパラギナーゼおよびカタレプシン 99
11. 佐藤八郎, 柚木一雄, 水流清澄, 貴島 享, 上村光夫 : 癌腫毒に関する
研究 (第6報) 101
12. 小池重義, 黒柳弥寿雄, 近藤達平 : 癌組織毒の家兎副腎, 肝におよぼす
影響について 104
13. 小菅高之, 徳中弘之, 中川昌一 : 悪性腫瘍組織中の肝カタラーゼ減少性
物質に関する研究 105
14. 相沢青志, 富田和義, 松田 清, 菱川創一 : 胃癌の各病型と肝カタラー
ゼ活性との関係並びに肝臓の組織化学的变化について 107
15. 遠藤英也, 杉村 隆, 小野哲生, 紺野邦夫 : カタラーゼ抑制性組織因子
(トキソホルモンと Kochsaft 因子) 108
16. 市場邦通, 伊東信行, 板野龍光 : Cholesterol を添加せる DAB 投与
白鼠の肝 Catalase 活性度並びに Riboflavine 量について 109

17. 宮嶋敏次 : Ehrlich 腹水癌 21 日鼠の肝カタラーゼ並びに癌患者腹水より 製したるトキソホルモンの研究, トキソホルモンの作用機転	111
18. 安田龍夫, 丸山克巳, 長谷川悠紀夫, 三宮 裕, 秋山 勇 : 腹水系腫瘍 の濾紙電気泳動法による研究 (第 1 報)	114
19. 藏岡小太郎 : 癌患者血清蛋白に関する研究	117
20. 春野勝彦, 岸 三二 : 肝癌生成物質投与ダイコクネズミの肝グルタミナ ーゼについて	119
21. 岸 三二, 浅野文一, 佐藤永雄 : 肝癌生成過程におけるダイコクネズミ の肝コリンオキシダーゼについて	121
22. 浅野文一, 春野勝彦, 佐藤永雄, 岸 三二 : 肝癌生成物質投与ダイコク ネズミ肝の脂肪酸アミド脱アミノ酵素について	122
23. 田頭勇作, 中島 操, 天野重安 : 発癌過程における癌原性物質と生体蛋 白との結合に関する研究	122
24. 坂田昭二 : 吉田肉腫白鼠甲状腺の I^{131} 摂取量について	123

II. 討議会 (癌診断について)

吉田俊秀 : 癌細胞の特殊性 (核学方面)
今井 環 : 病理組織学的診断
武田勝男 : 免疫学的特殊性
中山恒明 : 外科学的方面
増淵一正 : 婦人科学的方面

III. 癌反応, 診断

25. 正宗 一, 杉本是孝, 川崎裕也 : KIK 因子の化学性について	126
26. 真柄正直, 片山 諒, 岡本俊美 : 血清学的癌診断法	128
27. 山岸一, 黒河内三郎 : 癌の一血清反応について	129
28. 和田武雄, 大原弘通, 中島二郎, 佐々木忠男, 淡川舜平, 鎌田 剛 : 血清ボーラログラフ癌反応の機序について	131
29. 古江 尚, 山名卓爾 : 胃液による胃癌の鑑別診断	133
30. 井村棲梧, 青木幹雄, 藤島吉郎 : 癌の一新生物学的診断法について	136
31. 田淵 昭, 中田義正, 中村勝彦 : P^{32} による乳癌および子宮癌の診断	138

IV. 免 疫

32. 武田勝男, 吉尾 久, 橋本利弘, 坂田義明, 小林 博, 林下忠雄, 小笠原清行 :

白鼠腹水腫瘍細胞の特異抗原性について	140
33. 銀治哲夫, 加藤元道, 直江和雄, 新井孝義, 松本勝男, 江口十生男 : 肝癌細胞と肝細胞相互間の免疫病理学的研究から見た肝癌型特異性について	143
34. 相沢 幹, 納谷文男, 巢山武雄, 入江 満, 銀治精造 : 白鼠腫瘍免疫各 種血清の電気泳動法的研究	145
35. 熊谷直秀, 佐藤義雄 : 悪性腫瘍の血清学的研究 (予報) 家兎血球凝集お よび溶血反応について	148
36. 谷野文夫, 岡本 伝, 木村温孝, 羽生和敏, 酒井 呈 : Ehrlich 癌腫細 胞におよぼす各種動物正常血清の効果および Willia anomala 加熱死 菌体併用による移植実験	150
37. 相沢 幹, 方波見康雄, 高野重夫, 野口 豊, 古賀 昭 : 腫瘍の免疫的 治療に関する研究	152
38. 安田龍夫, 加納治男, 三宮 裕, 坂田沢司, 長谷川悠紀夫, 天野順夫 : 白鼠腹水系腫瘍の治療過程における組織化学的研究	153
39. 安田龍夫, 長谷川悠紀夫, 天野順夫, 加納治男, 坂田沢司, 丸山克巳, 田間和夫 : 腹水系腫瘍の抗腫瘍性について (第二報)	155
40. 安田龍夫, 坂田沢司, 長谷川悠紀夫, 天野順夫, 貴島秀彦 : 腹水系腫瘍 の抗腫瘍性について (第3報)	160
41. 安田龍夫, 加納治男, 長谷川悠紀夫, 貴島秀彦, 田間和生 : 腹水肝癌の 抗腫瘍性について (第2報)	163
42. 安田龍夫, 三宮 裕, 長谷川悠紀夫, 秋山 勇 : エールリツヒ腹水癌の 抗腫瘍性について (第2報)	167
43. 白淵 勇, 安信弘昌 : 腫瘍細胞に対する獲得性免疫の遺伝について (予報)	173
44. 横田良助 : 腫瘍を以てする腫瘍発育抑制の研究	174
45. 佐藤隆一 : 吉田肉腫の完全な抑制 (第4報)	177
46. 田部井和 : らっての吉田肉腫に対する感受性に関する研究特に感受性予 知法について	179

V. 細 胞 学

47. 植草富二郎 : ヒノン腹水癌の病理形態学的研究 (第1報)	180
48. 白淵 勇, 小関哲夫, 寺島大観, 芳賀富弘, 高田敏郎 : 弘前肉腫におけ る第Ⅰ型と第Ⅱ型との関係について	183

49. 福岡善晃, 板野龍光 : Cholesterol 添加による D.A.B. 発癌過程における白鼠肝のミトコンドリアの形態学的観察	185
50. 牧野佐二郎, 中原 皓, 岡田 正 : MTK-肉腫 II の生きている腫瘍細胞におけるミトコンドリアの観察	187
51. 渡辺文友, 東 緑 : ラツテの自由細胞性腹水肝癌(渡辺)の一系統	188
52. 熱海 明, 堀 鉄弥 : 白鼠の体細胞・腫瘍細胞の染色体比較(第1報)	191
53. 井坂英彦, 中村久也, 小田島成和 : 腹水肝癌の研究(VII) 1個の細胞で移植された腹水肝癌の染色体数について	194
54. 中村久也 : 腹水肝癌の研究(VII) 同一“島”内の細胞の染色体数の差について	196
55. 牧野佐二郎, 加納恭子, 外村 晶 : 倍数性ネズミ腹水腫瘍の細胞学的研究	199
56. 牧野佐二郎, 吉田俊秀 : 癌における異常核分裂の意義とその原因	201
57. 宇野広治 : 超生体螢光色素染色による単一腫瘍細胞の細胞化学的研究	203
58. 宇野広治 : 単一腫瘍細胞の光輝感顆粒について	205
59. 織田 昭 : 超生体染色法による腫瘍細胞の生死鑑別について	207
60. 武内忠男, 前田昭敏, 堤 郁郎 : 腹水中癌細胞の酵素組織化学的研究	209
61. 大里俊吾, 森 一, 本田淑子 : 腫瘍細胞の電子顕微鏡並びに細胞化学的研究	210
62. 田中館義良, 長谷川俊治, 田村 潤 : 悪性腫瘍の細胞学的研究(新しい術式による)	212
63. 飛岡元彦, 都築正志 : 位相差顕微鏡映画による培養ラツテ細網肉腫の研究	213
64. 楠本五郎 : Ehrlich 腹水癌における肝細胞について	215

VI. 症 例 報 告

65. 大橋成一, 河崎明彦 : 頸部に見られる所謂 Warthin 氏腫瘍 (Papillary cystadenoma lymphomatosum) の1例	217
66. 藤田樹夫, 小池 修 : Craniopharyngioma の一剖検例	219
67. 並木秀男, 野村 博, 荒井純二郎 : 頭蓋咽頭腫2剖検例	220
68. 永岡貞男, 山野上純夫, 津田醇一 : Kloakenblase の1剖検例	220
69. 大高裕一, 鈴木 匡, 井出二郎 : 所謂 Struma Lymphomatosa の一例	223
70. 山形 陽, 小島 瑞 : 交感神経系腫瘍の4例, 特にその細胞学的観察	225
71. 霜野良男, 湯浅光路 : 交感神経より発生せる悪性腫瘍 (Sympathogoniom および Sympathoblastom) の2剖検例	228
72. 八尾謙三, 山本 勉, 新井恒人 : 成年女子に見られたジンハトプラスト	

ームの一例	230
73. 陳 震東, 中橋嘉明: 網膜膠腫の1剖検例	231
74. 田中 昇, 陳 維嘉: 項部皮下軟部組織に発生した診断困難な巨大脊索 腫様の腫瘍について	233
75. 安斎光男: 右側大腿部悪性バラカンダリオームの1例	236
76. 福永正一, 所 安夫, 村田孝之: Malherbe-Chenantaïs 腫瘍について	238
77. 小島 瑞, 的場直矢, 箱守仙一郎, 大友夏男: 腹膜仮性粘液腫の1剖検 例並びにその生化学的性状について	240
78. 吉井隆博: 腹腔内脂肪肉腫の1剖検例	242
79. 大星章一, 桜庭 司, 青木一夫: 迴腸に原発せる血管肉腫の1剖検例	244
80. 吉川敦士: 肋膜に原発し, 肺結核と合併し内皮腫に酷似した多形細胞肉 腫の1剖検例	246
81. 笹野伸昭, 木下与一, 的場直矢, 大友喜佐雄, 小坂安知: 胃平滑筋肉腫の2剖検例	248
82. 小林 尚: 左腎に原発した平滑筋肉腫の1剖検例	250
83. 門前徹夫, 内藤普夫: 大腿骨々折を惹起し且つ極めて広範な転移を来し た悪性黒色腫の1剖検例	251
84. 田中 昇, 陳 維嘉: 関節滑液膜肉腫の2例	253
85. 小宅 洋, 百井一郎: Recklinghausen 氏病に合併し肺肝に転移を来 した結腸肉腫の1剖検例	255
86. 木村隆吉: 所謂 "Giant Sarcoma" の1剖検例	257
87. 小島国次: 著明な脳神経症状を呈した淋巴性細網肉腫病の1剖検例	259
88. 田代浩二: 胸腺腫瘍の3例	261
89. 及川 清, 吉村 昇, 河合 清: 多発性骨髄腫の1剖検例	263
90. 小野貞二, 油川健吾: γ-骨髄腫 (γ-Plasmocytoma) の1剖検例	265
91. 島海 純, 朝倉 享, 筒井一興: 胃粘膜癌について (症例報告)	267
92. 宗 謙治, 久保 融, 天野 勲: 原発性肝癌を思わせた胃癌肝転移の1剖検例	269
93. 中川定明, 大森武士: 十才男子に発生した肺臓癌の1剖検例	270
94. 横路謙次郎, 佐々木 究: 稀なる部位への転移を伴った肺臓癌の1剖検例	272
95. 山中 晃, 日野原重明, 橋本敏雄: 脳底上皮嚢腫を伴った原発性漏髄性 背髄髄膜癌腫症	274
96. 山元清一, 石原 実, 川島吉良: 乳癌の再発として広汎に骨転移を示し	

た一症例	276
97. 増淵一正, 御園生義良, 田中 良: 再び両側性原発卵管癌の1例	277
98. 吉村義之, 松岡規男, 木村健三, 船越正美: 一侧卵巢の Granulosa cell tumor と胃癌より他側卵巢に Krukenberg 氏腫瘍を起した1剖検例	279
99. 小野忠彦, 山田耕司: 上顎洞および子宮における重複癌の1剖検例 (附, 重複腫瘍の統計的考察)	280
100. 大貫勇二郎: 子宮初期癌2例と Gastner の Gang の残りと関係づけられる細胞群1例の連続切片による検索について	282
VII. 組 織 学	
101. 宮川正澄, 柴田 勳: 粘膜上皮化生の病理組織学的研究 (発癌の場としての価値考察)	284
102. 林 活次, 松山圭吾: 気管枝粘膜における所謂非正型的増殖について	287
103. 竹本和夫: 原発性肺癌; 自家剖検例 60 例における病理組織学的研究	289
104. 北村 且, 小田富雄, 宮地秀樹, 和田 昭, 林 孝之: 原発性気管支癌の組織学的分類について (416 例)	291
105. 今井 環, 遠城寺宗知: 所謂 Alveolar Cell Carcinoma について	293
106. 松本昭三, 太田邦夫: 胃の非癌腫性腫瘍; 切除胃についての組織学的および統計的研究	296
107. 梅原 裕, 小笠原 雅: 胃潰瘍癌の初期像に関する研究	297
108. 村上忠重, 中村暁史, 鈴木武松: 粘膜癌より見た胃癌の組織発生について (第5報)	299
109. 福吉 温: 胃癌の肝臓転移について (第二報)	300
110. 河原修三: 胃癌の組織化学的研究	304
111. 田中 良, 太田邦夫: 子宮頸部腺癌; 75 例についての報告および特に腺癌の扁平上皮化生に関する組織学的研究	305
112. 品川信良, 齊藤義勝, 川崎安行, 須藤一成: 子宮(体部)内膜の前癌病変 (特に内膜異常増殖と Estrogen との関係)	306
113. 河瀬 収, 林 正人, 下田健二, 緒方和宏: 乳腺, 子宮, 前立腺癌腫の酵素組織化学的研究 (第一報告)	309
114. 徳山英太郎, 沢田 彰, 溝田 成, 塚田恵一: 乳腺の悪性腫瘍と良性腫瘍の組織学的並びに内分泌学的関係	311

115.	余語 弘, 鈴木龍哉 : 乳腺腫瘍の組織学的観察	313
116.	篠原 修 : 復構法による癌塊内血管の観察	316
117.	大野太郎, 府川常之輔, 村田孝之 : 非上皮性組織の増殖症の構造とその 生物学的態度	317
118.	若林辰夫 : Ependymoma の病理組織学的研究 (第Ⅱ報)	319
119.	高士宗明 : 副鼻腔腫瘍の組織型について	321
120.	木村哲二, 河野 林, 木村隆吉, 上田たね : 汗腺腫瘍の組織像特にカベ ルノーム様像との合併について	324
121.	田村 潤, 酒井逸夫 : 悪性腫瘍の形態学的変異性に関する研究 (第1報) 腹水肝癌の各臓器内発育像の組織学的研究	327
122.	羽野 寿, 三村文男 : 癌組織の代謝に関する研究 (第Ⅱ報), 腹水癌の実 験的粘液化について (その 2)	329
123.	花房 厚, 望月 昇 : 悪性腫瘍組織におけるペプチダーゼの組織化学	330
124.	富田耕二, 武内忠男 : 腫瘍組織におけるフォスファミダーゼ反応について	333
125.	中馬英二, 藤原 忠, 平池 適 : 腹水肝癌細胞の周囲に見られる細繊維 の電子顕微鏡学的研究	334
126.	矢島寛一, 田島 洋, 丸山雄造, 布施為松 : 結節性甲状腺腫の研究 (続) 病理組織学的研究	335
127.	中馬英二, 長谷川隆興, 平池 適 : アソ肝癌の間質反応	337
VIII. 発 癌		
128.	大島福造, 岩瀬正次, 印牧富士乃武, 駒田慶一 : 環境と発癌過程	338
129.	岡田俊郎 : 温泉による発癌防止の研究	340
130.	福島鉄雄 : 新発癌論	342
131.	福島鉄雄 : 発癌と解糖との関係に関する思索, 腫瘍と炎症との問題等	344
132.	永田親義, 福井謙一, 米沢貞次郎, 北野尚男, 稲本善昭, 金井克至, 田頭勇作 : アソ化合物の電子状態および化学反応性と発癌作用	346
133.	浜崎幸雄, 近藤正次, 池上市郎 : ウイルス HST (Hamazaki) の白鼠 腸管内感染による実験的腫瘍形成	348
134.	新保幸太郎 : 実験的肝癌の形成過程における組織化学的および生化学的研究	351
135.	岩瀬正次, 藤田啓介 : ラツテの DAB 発癌過程におよぼすトリパン青お よびトリパン赤の影響	352

136.	山田鶴成和, 中村久也 : マウスのメチルコラントレン腫瘍形成におよぼ オナイトロミンの影響 (第一報).....	354
137.	森 和雄, 平福一郎, 村上忠重, 一井昭五 : メチルコランスレン経口投 与による白鼠腺胃変化について	357
138.	東駿二郎, 寺島 寛, 宮地秀樹, 長尾哲也, 杉琴 孝 : メチルコラント レン気管内注入による家兎気管枝上皮の変化について	358
139.	岸沢文男 : Para-Benzoquinone の実験的吸入による肺臓癌の発生につ いて (第Ⅱ報).....	359
140.	緒方正世, 赤松保之, 川崎 浩, 蝶良義彦 : ハツカネズミの自然発生お よび人工発生肺腫瘍の組織学的考察	361
141.	荒川四郎 : 濃厚糖液, 殊に乳糖および葡萄糖果糖混合液等による廿日鼠 における肉腫発生実験 (第一報).....	363
142.	渡辺文友, 杉本幸子 : アルデヒドの発癌性に関する研究 (その二) ウ ロトロピン (ヘキサメチレンテトラミン) 反復皮下注射部位に発生した ラツテの実験的肉腫の7例について	363
143.	梅田真男 : Eosine yellowish (Eosin G) によるラツテ肉腫の実験的成生.....	367
144.	梅田真男 : Rhodamine B によるラツテ肉腫の実験的成生 (第2報)	369
145.	植草富二郎 : 果糖肉腫発生に対する Triphenyl-tetrazolium chloride の影響について (第2報).....	371
146.	徳岡昭治 : Nitrogen Mustard N-oxide 投与白鼠に発現せる白血病 性変化について	374
147.	山本 務, 山田 明 : 種々なる方法により Methyl-bis (β -chloroethyl) Amine N-oxide Hydrochloride (Nitromin) を与へた白鼠の病理学的研究	376
148.	西塚泰章, 辻井寧繁, 中川 清, 木村恭一, 尾島昭次, 佐伯眞也, 森 茂樹 : 白血性淋巴肉腫に関する実験的研究	378
IX. 移 植		
149.	千葉胤孝 : 家鶏白血病の研究	380
150.	勝田 甫, 遠藤浩良, 高岡聰子, 大石雄二 : 細胞浮游液培養法による動 物組織の成長促進物質の研究 (I).....	382
151.	高野宏一, 山田正篤 : Roller-tube 法による組織培養 (第2報) 腫瘍 を中心とした各種組織細胞の培養	384

152. 油川健吾, 岩城剛一 : 脳腫瘍の組織培養 (第2報).....	386
153. 山田正篤, 高野宏一 : 腫瘍移植に対する腫瘍材料による前処置の効果	388
154. 久保信子 : 皮膚埋没の腫瘍移植におよぼす影響に関する研究	390
155. 田内 久, 野口 巖, 宮地英夫, 豊中恵子 : 培養組織の皮下移植による 腫瘍形成について (予報).....	392
156. 吉田和夫 : 吉田肉腫の経気道の移植	394
157. 広野 巖, 横山千里 : 吉田肉腫の増殖形態について	395
158. 和田義夫, 田村 潤, 富田保和, 山田源信 : 腹水肝癌, 武田肉腫におけ る腹腔内肥肝細胞と腫瘍細胞との関係	397
159. 荒川 巖, 小杉七朗 : 臼洲肉腫の皮下移植成績	399
160. 坪井香容子, 鈴木定雄 : 腫瘍の肺臓転移に関する実験的研究補遺 (エー ルリツヒ腹水癌による実験).....	400
161. 菅原保二 : Brown-Pearce 系家兔癌における胃粘膜の変化について, 殊に転移形成について	402
162. 渡辺文友, 穂坂豊次, 東ミドリ : 犬の臨床上所謂伝染性外陰部肉腫につ いて (其三) 腫瘍の液状伝染と分泌液内肉腫細胞の染色体について	404
163. 増山忠俊, 後藤寿作, 太田秀夫 : 可移植性家鶏肉腫について	406
164. 馬場恒男 : 可移植性雑系鶏肉腫について	408

X. 統 計

165. 小林治人, 岩永俊一郎, 小坂 享 : 北海道における癌集団検診 (第1報).....	410
166. 佐藤寿昌, 青木秀夫, 板野龍光, 市場邦通, 伊東信行 : 奈良県の癌につ いて (第5報) 奈良県在住者の最近5ヶ年間の Biopsy の統計的観察.....	411
167. 佐藤寿昌, 武内重五郎, 山本純恭, 中井尚之 : 奈良県の癌について (第6報) 癌死亡数の適正なる推定に関する研究.....	414
168. 中西 新 : 熊本県天草郡における癌腫の地理病理学的研究	416
169. 平山 雄, 浜野芳子 : 肺癌の疫学における喫煙要因の意義について	418

XI. 外 科 療 法

170. 駿河敬次郎, 内木 豊 : 食道癌根治手術々式の検討	419
171. 鶴飼 忠, 張 紹淵 : 癌の予後に関する病理学的観察 (第1報) 胃癌について	422
172. 愛甲 豊 : わが教室における子宮頸癌手術患者の予後について (特に今 井の C.P.L. 分類と予後との関係).....	427

173. 大谷善彦： 広汎性子宮癌全剝出術後の骨盤死腔炎について428
174. 増淵一正, 天神美夫, 久保久光： 癌研婦人科における子宮頸癌患者の3
年および4年治癒成績について (第2報)430

XII. 放射線療法

175. 広野 巖： X線および“alkylating agents”の作用機序に関する
細胞学的研究433
176. 後藤田克己： 放射性同位元素特に Co^{60} 投与下における子宮癌組織並び
に周囲組織の核酸量の変化について435
177. 川内義人： 人工放射性同位元素 (P^{32} , I^{131} , Co^{60}) 投与による子宮頸癌腫
内容の細胞学的研究436
178. 新田一郎： 人工放射性同位元素 Co^{60} , P^{32} による子宮頸癌組織の組織学的研究437
179. 井染成夫： 血清鉄模様 (宮本, 稲垣現象) の臨床的研究 (第10報) 悪性
腫瘍の放射線治療について439
180. 山下久雄, 鈴木慎二, 赤松 久, 藤田順一, 岸上義信, 田村宏平： Co^{60}
遠距離照射による癌治療経験441

XIII. 化学療法

181. 山下久雄, 木下文雄： 悪性腫瘍に対する化学療法と放射線療法との比較
実験的研究443
182. 山元清一, 石原 実, 川島吉良： 悪性腫瘍の肝カタラーゼに関する研究,
第一報 抗癌物質の吉田肉腫および腹水肝癌動物肝カタラーゼにおよぼ
す影響444
183. 青木貞章, 望月 昇, 花房 厚, 橋本良文, 五十嵐完治, 中沢 弘：
癌組織の組織化学的研究 (第4報) 抗癌剤の癌組織におよぼす影響447
184. 多田一夫, 三宮敏彦, 飯田正彦： エールリツヒ腹水癌に弗素のおよぼす
影響 (第一報)450
185. 細田寿穂, 篠宮昌衛, 新田 昭, 曾根原俊夫, 宮治清一： 吉田肉腫に対
する水銀化合物の抑制効果 (第二報)451
186. 金木 悟, 藤川春喜： 吉田肉腫細胞におよぼす諸種薬物の影響 (コンゴ
ー赤およびトリパン青による核染色について)453
187. 織田郷一, 佐藤富貴子： 悪性腫瘍の化学療法に関する研究 (第Ⅶ報)
種々なる色素の腫瘍細胞に対する作用455

188.	加納恭子, 田中達也 : MTK-肉腫 III の腫瘍細胞に対する GT-41 (Myleran) の影響 (予報)	457
189.	山口 寿, 寺下橋治, 柴田一信, 倉堀知弘, 加藤貞武, 吉村嘉男 : ω -ブ ロムエチルベンゾトリアゾルの吉田肉腫におよぼす影響について	458
190.	石原隆昭, 吉田俊秀 : エールリッヒ癌に現われたナイトロミン抵抗性系統	461
191.	大星章一, 青木一夫, 桜庭 司, 石倉豊生, 吉田 忠, 佐藤政雄 : 各系 腹水腫瘍に対する Nitromin および Sarkomycin の効果	462
192.	近藤達平, 山内 弘, 中里博昭 : Nitrogen-mustard, Nitromin およ び TEM の各種ラツテ腫瘍 DNA におよぼす影響	466
193.	石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博 : 吉田肉腫を用い た悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (VII) ナイトロゼン, マスタ ード誘導体の腹腔内有効残留時間の測定	469
194.	石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博 : 吉田肉腫を用い た悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (IX) 新ナイトロゼンマスタ ードおよびその N-オキシサイドの誘導体の効果について	475
195.	石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博 : 吉田肉腫を用い た悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (X) 吉田肉腫の少数細胞に 対する各種ナイトロゼンマスタード類の抑制能力試験 (2)	480
196.	石館守三, 桜井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博 : 吉田肉腫を用い た悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究 (XI) キノン誘導体, 抗生物 質, アルカロイド, 有機砒素化合物その他の物質の効果	482
197.	佐藤 博, 今村 博 : ナイトロミンの毒性の研究 (III)	485
198.	柏原喜久蔵, 齊藤正次, 内海信雄, 佐藤俊蔵 : ナイトロミン系物質の血 液像並びに骨髓像におよぼす影響	488
199.	菅沼 仁, 川久保亮, 幡野永由, 米山弥一郎, 勝沼英宇 : 諸種制癌物質 のビタミン B ₁₂ におよぼす影響	490
200.	大星章一, 青木一夫, 桜庭 司, 石倉豊生, 吉田 忠, 佐藤政雄 : 各種 制癌剤の臨床使用経験 (第1報) Sarkomycin 治療を行った4剖検例 について	492
201.	小山善之, 河野 実, 武正勇造, 福三龍三 : 悪性腫瘍の治療に関する研究 (IV)	494
202.	酒井純雄, 蓑田健二, 齊藤伍作, 福岡文子 : キノン誘導体の制癌作用について	496

203.	石川 稔, 饗庭 昭, 福井良久, 鷲野昌夫 : 吉田腹水肝癌の核酸代謝に およぼす制癌剤の影響, P^{32} による試験管内実験 (第2報).....	497
204.	赤石健一, 吉松静男, 赤間良知, 佐藤 宏 : 不飽和七員環状化合物の吉 田肉腫におよぼす影響 (第4報) 附. 臨床2例に用いた実験成績	498
205.	山元清一, 水之江駿一郎, 馬島清人, 野村忠男 : 6-Mercaptopurine の動物移植悪性腫瘍におよぼす影響	501
206.	芝 茂, 木本静广, 今村 恒 : 8-アザグアニンによる癌治療の研究 (第Ⅱ報) 吉田肉腫におよぼす影響特に DNA 量の消長について	502
207.	近藤達平, 丸山哲郎 : 8-Azaguanine の腫瘍におよぼす影響とその有効化.....	503
208.	岩井芳次郎, 河崎明彦, 石塚慶次郎 : 癌化学療法 of 臨床並びに病理組織 学的研究 (第4報) 8-Azaguanine について.....	506
209.	畔柳 繁, 宮嶋順次, 広田正与, 山名卓爾 : 8-アザグアニンによる悪性 腫瘍の治療成績	509
210.	高師 敏, 蜂須賀太郎, 尾崎 陽, 藤田辰夫 : 哺乳動物臓器抽出物 (多 糖類) のエールリッヒ腹水癌におよぼす作用	510
211.	小野三郎, 服部於菟彦, 永井好之, 永田育也 : Ehrlich 癌および吉田腹 水肝癌に対する Influenza Virus の Oncolytic effect について	512
212.	西岡久寿弥, 藤井絢子, 西川正夫, 山本 正 : 制癌性ウイルスに関する研究	514
213.	菊地 浩, 木村 清, 松沢 誠, 矢島高明 : 抗癌物質 Screening に対する in vitro contact test の応用.....	516
214.	石山俊次, 平山久夫, 高村正衛, 大橋 隆 : エールリッヒ癌に対するザ ルコマイシンの効果について	518
215.	円山一郎, 中村 博 : 悪性腫瘍に対するザルコマイシンの効果について	519
216.	山本 正, 古明地隆江 : Sarkomycin の作用機作に関する 2, 3 の考察	520

第14回 日本癌学会総会記事

昭和30年4月2日、3日及び4日 京都大学において

Proceedings of the 14th General Meeting of the Japanese Cancer Association Held on April 2, 3 and 4, 1955 at Kyoto University.

森 茂樹 (会長): 今回第14回日本癌学会総会は当地において開催せられることになり、本日よりわが国における癌研究者がこの千年の古き都でありかつ歴史ある学都において主に過去1年間における研究成果を提示して、互に討議し合う機会を得ることとなりましたことは、近年ますます盛大に赴きつつある癌研究の将来の発展のため、会員一同とともに祝福すべきことと存じます。

・今年は丁度第14回日本医学会総会が京都において開かれることとなりましたので、わが癌学会は、その第7分科会として開催されることとなったのであります。今回の医学会総会は実に44の分科会を包含し、それが一時に開かれることとなりましたので、会場の割当てについてもまた報告演説についても、やむを得ず制限を受けることとなり、多数の演題が示説に振当てられねばならないような結果となりましたことは、誠に遺憾に存じますが、何卒御諒承を願いたく存じます。本年度は演題総数216題におよび、殊にその研究分野は生化学・癌反応・細胞学・病理組織学・発癌・移植・統計・外科療法・放射線療法・化学療法等癌研究のすべての分野にわたり拡大されてきましたことは、今や日本癌学会は发育して逞ましい成人期に達した証左でありまして、真に同慶のいたりであります。

また今回は日本癌学会としては初めての計画であるかと思いますが、シンポジウムを行うこととし、「癌の診断」をその課題として選びました。そしてシンポジウムの報告については、遺伝学・病理学・免疫学・内科学・外科学・婦人科学等各方面を代表する権威者に御願いたしましたところ、斯学の発達を願われる御意志から振って御引受け下さったことは、主催者の一人として感謝に堪えぬところであります。

そしてこの最初の企図が、癌研究に精進せられる全会員の熱誠によって成果をあげ、その目的が達せられることを祈って止みません。なお今回の日本医学会総会の機構の都合上、本日のシンポジウムに御参加を願うことができなかった基礎臨床各科の代表者にも御参加を願って癌の診断に関する総合的集成として出版したいと願っております。

欧米の文化国家を見渡しますに、いずれの国においても対癌運動に関する組織的の団体ができており、その研究・治療の進歩と一般癌知識の普及に尽しておるのでありますが、わが国においては癌の研究は歴史的に見てもはなはだ盛であつたにもかかわらず、現在にてもなお対癌運動が組織的に行われるにいたっていないことは誠に遺憾なことと存じます。

私は無為無能でありまして、決してその任でないことはよく知っておるのでありますが、第11回日本癌学会が当地で行われました際、ささやかながら、2、3の対癌運動計画を実行に移し、やや成績をあげたか

の如くいわれましたので、今回もまたこの「癌の診断」のシンポジウムの報告を主体とした出版を、臨時的な対癌運動の一事業といたしたいと思っておりますから、何卒会員一同の御支援を懇願致します。また本総会后、私は大体米国および欧州諸国に出張致す予定であります、その際も本事業の一端を調査し、また日本の現状をもそれらの国にお伝えいたし、将来の発展に資したいと思っております。

この年間に起った本会出来事の中にて、名誉会員の塩田先生が文化功労賞を、同勝沼先生が文化勲章を授与せられたことは、先生方の名誉であると同時に本会の誇りとするところでまりまして、会員一同とともに衷心祝辞を申し上げる次第であります。なお今回の総会には、通々米国から杉浦兼松博士が来朝せられて総会特別講演を行われ、またシンポジウムにも参加されることになりましたが、このことを通じて日本學術萬善の実が上げられることを思い喜びに堪えないところであります。殊に、杉浦博士の永年にわたる癌研究に関する學術的功績はここに説明を要しませんが、同博士が永年にわたりいつも変るところなく、わが国の本國留学者や視察旅行者等に対して御援助を賜った尊い民族愛の御心情に対して、深く感謝する次第であります。以上所感を述べて開会の辞といたします。

I. 生 化 学 Biochemistry

1. 悪性腫瘍におけるヒアルロニダーゼの研究

小川富三, 近藤達平, 中里博昭 (名古屋大学, 医学部, 今永外科)

Studies on Hyaluronidase in Malignant Tumour.

TOMIZO OGAWA, TATSUHEI KONDO, HIROAKI NAKAZATO

悪性腫瘍とヒアルロニダーゼ (H.D.) およびヒアルロニダーゼ抑制因子 (H.D.I.) との関係についていろいろの報告がある。私達は悪性腫瘍における H.D. および H.D.I. が制癌作用によって如何なる影響があるかを究明した。

まず癌患者血清 H.D.I. 活性度について手術前と手術後 2~3 週目を比較するに、癌病巣の剔出操作によって血清 H.D.I. 活性度は著明に減少し正常人の値に近づくことを知った。また X 線深達療法, ナイトロミン等の制癌作用によっても、血清活性度の減少をもたらした。なお、癌患者血清 H.D.I. が正常人血清 H.D.I. に比し一般に活性度が高い値を示し、個人的相違はあるが癌の悪性度と血清 H.D.I. との関係は不明である。手術時無菌的に癌組織を取り癌組織中の H.D. 値と血清 H.D.I. 値との関係を知らうとしたが、癌組織からは H.D. を証明するにいたらなかった。

次に白鼠に吉田肉腫を移植し日を追って血清 H.D.I. 活性度と吉田肉腫細胞数および核分裂率との関係を見るに、ほぼ平行関係があり、血清 H.D.I. 活性度は次第に上昇し、7 日目に最高値を示した。また 5 日目にナイトロミン Pro kg 10 mg, 5 mg, 1 mg をそれぞれ腹腔内に注入、2 日後 (移植後 7 日目に血清 H.D.I. 値を見るに制癌剤を与えないものに比し、細胞数、核分裂率と同様著明の減少あることが分った。なお、腹水上清中に H.D.I. の存在がないかと、血清同様の方法でしらべた結果、腹水上清中にも多少の因子の存在を見たが、血清 H.D.I. との関係は明かではない。

以上、私達は癌患者吉田肉腫白鼠について制癌前後の血清 H.D.I. を比較し、制癌作用によって著明の減少値を認めたので報告する。

H.D.I. 活性度は Dorfman 等の混濁法により測定した。 (文部省科学研究費による)

2. TPT による組織コハク酸脱水素酵素の観察

御園生雄三, 戸沢 澄 (千葉大学医学部 産婦人科教室)

Observation of Tissue Succinic Dehydrogenase by Means of TPT.

YUZŌ MISONŌ, SAYAKA TOZAWA

コハク酸脱水素酵素は生活細胞の呼吸過程に重要な意義をもっている。われわれはさきに TPT による癌診断について報告したが、さらにその還元呈色性を利用して色々な組織中のコハク酸脱水素酵素の活性度を測定してみた。

1. 実験基準ならびに標準グラフ: 被験乳剤 0.1g に 0.1% または 1.0% TPT 1.0 cc と $2/10$ M コハク酸ソーダ 0.5 cc, および $1/10$ M 磷酸塩緩衝液 0.5 cc を加えて 37°C に 60 分保温し, 生じた formazan をアセトン 8.0 cc で抽出して光電比色計 (干渉フィルター 470 m μ) で測定する。対照には基質の代りに生理的食塩水を用い, 両試験値の差を本酵素活性度の値とした。また formazan の標準原液とアセトンによる倍数稀釈液との間には直線の標準グラフが得られた。

2. 本酵素の破壊に対する温度の影響: 被験組織に予め 40°C から 70°C について 5 分間加熱処理を加えると, 活性度は急激に減衰するカーブを示し, 60°C 5 分間加熱により本酵素はほとんど破壊されるという結果を得た。また, 同様試薬添加前, 予め被験組織を 37°C に放置すると, 本酵素活性度は緩やかなカーブで減衰し, 2 時間後にはほぼ半減する。

3. 被験材料を磨砕する方法による活性度の差違: 凍結切片法は技術的に困難であり, ホモゲナイザー法は小乳鉢法に比して平均約 30% 低い値を示した。

4. formazan 形成量に対する pH および 37°C 保温時間の影響: 実験基準について磷酸塩緩衝液の pH を 5.36 から 8.34 まで漸次変動せしめてみた結果, 至適 pH は 7.36 附近にあることを知た。また, 試薬添加後, 37°C に保温する時間の長さによる影響を 15 分間隔に測定したカーブは, 60 分までは急激に, 以後は緩やかに上昇して 3 時間で最高に達し, それ以後は著変がなかった。

5. 組織の formazan 形成量に対する基質添加の有無, および嫌気性, 好気性処理の影響: 人癌においては基質添加値に比べて対照試験値が著しく低く, これに対して正常白鼠の肝においてはそれほどの差はみられなかった。また, Thunberg 管による嫌および好気性処理の差違は, 基質添加の有無に関せず, 人癌と正常白鼠の肝ではともに嫌気的処理の場合の方が高い値を示した。なお, 基質添加試験において嫌気性値に対する好気性値の比が, 子宮癌では正常

白鼠の肝よりも著しく低かったことは興味ある点であり、さらに今後の検討を要する。

6. 正常白鼠臓器の活性度：心、腎、肝は非常に高く、卵巣、睪丸がこれに次ぎ、大網膜は極めて低い値を示した。

7. 吉田肉腫白鼠の活性度：吉田肉腫は大網膜によく腫瘍を形成するが、正常白鼠の大網膜は極めて活性度が低いのに反し、腫瘍を形成したものの活性度は著しく上昇して前者に数倍する値を示した。また、吉田肉腫白鼠の腹水を遠沈した上澄液には活性度はほとんど認められず、沈渣には相当高い値を認めたが、このことから、悪性腫瘍のコハク酸脱水素酵素は主として悪性細胞自身に含まれると考えられる。

8. 人組織の活性度：子宮筋層は極めて活性度低く、卵管、卵巣がこれに次ぎ、妊娠 3 乃至 4 カ月の絨毛はこれより明らかに高い値を示した。正常組織に比して増殖力の旺盛な絨毛にこのように高い活性度が認められたのは興味が深い。なお、妊娠月数が進むにつれて絨毛活性度は低下する傾向がみられた。また、扁平上皮癌 19 例の子宮癌組織では活性度は人絨毛よりもさらに高く、正常子宮筋層の約 4 倍の値を示した。なお、癌における組織像と活性度との関係については、扁平上皮癌 18 例をヘマトキシリン・エオジン、ワンギーソン、マロリー等の各染色標本によって観察したところ、癌実質対間質の割合と、活性度との間には特別の関係はみられなかった。ただし、間質が極めて多く、活性度は著しく低い例が認められた。なお、小円形細胞浸潤の強さと、癌組織活性度との間には全く何等の関係も認められなかった。

以上、われわれは TPT を用いていろいろな組織のコハク酸脱水素酵素活性度を測定し、悪性腫瘍の場合には正常組織に比して一般に高い値を得たが、これらのことの癌診断に対する利用性などについては将来さらに検討を進めてみたい。

3. T. T. C. を標示薬とした各種癌、臓器の脱水素 酵素活性度の比較

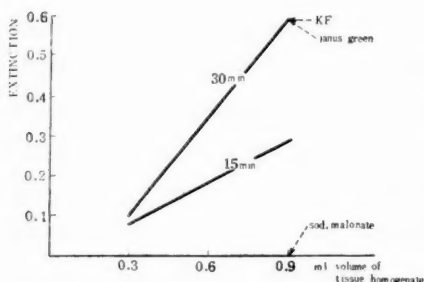
馬場恒男、杉村 隆、田中 良（癌研究所）

Comparative Studies of Dehydrogenase Activity of Various Tumors and Organs by Means of T. T. C. (Triphenyl-tetrazolium Chloride).

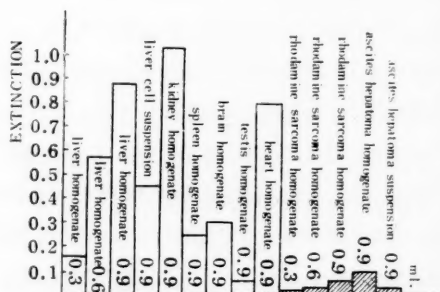
TSUNEO BABA, TAKASHI SUGIMURA, MAKOTO TANAKA

近時 dehydrogenase activity の組織化学的証明が悪性腫瘍の診断により成績を示すという結果が報告されている。各種脱水素酵素活性度の生化学的測定は、従来 Thunberg 管を使

実験方法: 1) 生化学的測定は大抵 Ernest Kun に従って行ったが低温下での tissue



第1図 ネズミ肝 homogenate の succinic dehydrogenase activity



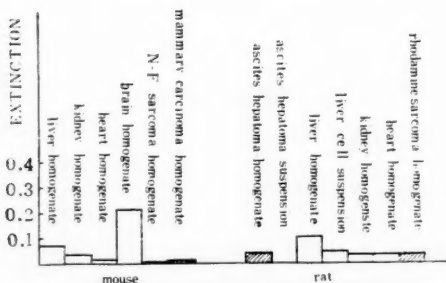
第 1 表 ネズミ各臓器、腫瘍の succinic dehydrogenase activity (tissue suspension 一鉢で細く切り二層のガーゼを通過せる液)

1m/ M/10 phosphate buffer pH 7.4 0.5m/ M/5 sod. succinate

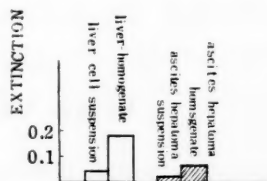
10% tissue homogenate (suspension)

1m/ 0.1% T.T.C.

37 C 30min.



第2表 マウス、ネズミ各臓器、腫瘍の no substrate
における dehydrogenase activity.
1.5ml/ M 10 phosphate buffer pH 7.4
1ml/ 10% tissue homogenate, 1ml/ 0.1% T. T. C.,
37 C 30min.



第3表 ネズミ肝と肝癌における glucose-
を基質とした dehydrogenase activity
1m/ phosph. buffer pH 7.3
0.5m/ 2M/10 glucose
1m/ tissue homogenate (suspension)
1m/ 0.1% T.T.C. 37 C 30min.

homogenate を M/10 phosphate buffer (pH 7.3) で 10% とし, substrate としては 2M/10 sod. succinate を 0.5 ml を加え, これに 0.1% T. T. C. 1.0 ml および phosphate buffer を全量 3.5 ml となるように加えた。反応時間は 37°C の温浴中で振盪して 30 分とした。比色測定には, 反応終了後直ちに 10% trichlor acetic acid 1 ml 加注振盪, 一定量の ethyl acetate により formazan を溶出せしめ, 2000 r.p.m. 3 分間遠心沈澱後の上清をとり Beckman spectrophotometer を用い 480 m μ で吸光度を測定した。諸種の対照をおき, かつ KF, glucose, sod. malonate, janus green 等の効果をも見た。2) 組織化学的検索に際してはおのこの tissue slice は人体手術材料および動物組織で厚さ 1~2 mm の薄片として, 基質には M/10 sod. succinate (または M/10 sod. lactate, 5% glucose) を 2 ml. pH 7.3 の phosphate buffer (M/10) 1 ml. T.T.C. 5 mg. を各 tube へ入れ, 反応時間は 60 分 37°C, 反応後直ちに 5 倍中性 formalin 液中に投入固定後凍結切片として検鏡した。(ただし Ehrlich's carcinoma は腹腔穿刺して採取 3 滴づつ反応液へ投入した)。

実験材料: 生化学的測定には正常組織としてネズミ肝, 腎, 脳, 脾, 睪丸, 心, を用い, 腫瘍としては rhodamine sarcoma, ascites hepatoma, マウスでは N-F sarcoma, 乳癌, 心, 腎, 肝, 脳, を使用した。組織化学には人体材料を主とし, 子宮癌, 胃癌, 乳癌, 乳腺 fibroadenoma, 喉頭癌の淋巴腺転移例について行い, マウス Ehrlich's carcinoma も若干試みた。

結果: 第 1 図に示した如く, ネズミ肝の succinic dehydrogenase activity はある一定量以上の liver homogenate の場合, その量と直線比例的である。ネズミ各臓器における succinic dehydrogenase activity の順位は腎, 肝, 心, 脳, 脾の順で, ascites hepatoma, rhodamine sarcoma, 睪丸はさらに低い(第 1 表) この結果は各 10% homogenate の N-量測定によって補正しても順位を左右しない。

基質を加えない場合は第 2 表に示す如く, マウス, ネズミの各臓器において比較した結果, 順位は脳, 肝, 腎, 心, 腫瘍の順で, この場合の腫瘍はマウスの N-F sarcoma, 乳癌, ネズミの腹水肝癌, rhodamine sarcoma である。

次に glucose を基質として加えた場合, 正常臓器と腫瘍の脱水素酵素の関係は第 3 表に示す如く肝組織と腹水肝癌について検索したが, 特に腫瘍が活性度を高めるという結果は得られなかった。Sod. malonate は succinic dehydrogenase を阻止し, janus green (0.014 %), KF (M/35) は阻止しない。

Sod. lactate を基質にして乳酸脱水素酵素の活性度について Co-enzyme-1 を添加して

T.T.C. で反応せしめて見たがほとんど *endogenons reaction* 以上にならなかった。これは T.T.C. で果して *lactic dehydroginase activity* を指摘し得るかどうかが疑問に考えられる。

組織化学的検索において *sod. succinate* を基質にした場合、最もよく *formazan* が検鏡せられ、ことに上皮細胞層に顕著で、悪性腫瘍に一致して特に他の上皮と区別せしめる所見はない。ただし悪性腫瘍(上皮性)が上皮下等への侵入に際して、またリンパ腺への転移の際、その場所に一致して紅色顆粒がみられた。(子宮癌、胃癌、喉頭癌) 乳腺の *fibroadenoma* で上皮に一致してよく紅色顆粒を見るが *stroma* は陰性に近かった。*Ehrlich's carcinoma* ではその細胞質中の *lipid granula* を多く有するものによく陽性を示し、*granula* のないものはほとんど陰性である。基質を *sod. lactate* にして見たがこれは前述と同じように疑問の多い点であるが *succinate* に比して遥かに反応は弱く、やはり悪性腫瘍に特異という結果は見られなかった。*glucose* を基質として *Ehrlich's carcinoma* について検索したがやはり *succinate* に比して遥かに反応は弱い。*ascites hepatoma* について *anaerobic condition* にして *glucose* の基質で T.T.C. を還元させると *aerobic condition* におけるより還元は強く、またその際 *florid* を加えて *anaerobic* にすると還元はさらに強く起った。また *ascites hepatoma* と *normal rat liver* の *mitochondria* を 0.25M *sucrose* を用いて低温分離したものについて *succinic dehydrogenase activity* を T.T.C. によって観察すると *normal rat liver* の *mitochondria* の方が各1個単位毎に遥かによく T.T.C. を還元した。凍結切片を作る時の手技の問題であろうと思うが一般に凍結切片による検鏡の際、細い針状の結晶が生じて多少とも邪魔をすることがあり、また時間がたつと脂肪球と思われるものが淡紅色に染って判断を誤らせる可能性がある。

結論: 1) T.T.C. 使用による *succinic dehydrogenase activity* はネズミで腎、肝、心、脳、脾、睪丸の順で、*ascites hepatoma*, *rhodamine sarcoma* はこの正常組織の下位に位する。2) *glucose* を基質にしても T.T.C. 還元は弱く腫瘍と正常組織の還元能の順位は同様である。3) T.T.C. 使用による *homogenate* の *succinic dehydrogenase activity* はある一定量以上の場合、量と比例的である。4) M 35 KF, 0.014% *janus green* は *succinic dehydrogenase* を阻止しない。5) *endogenous reaction* において T.T.C. 還元能は脳、肝、腎、心、腫瘍 (*mouse N-F sarcoma*, 乳腺, *rat* の *ascites hepatoma*, *rhodamine sarcoma*) の順である。6) T.T.C. の組織化学的利用において、上記の基質に関しては、腫瘍を特異的に染めるということはない。7) 上皮性腫瘍が元来、T.T.C. 還元能の低い組織への浸潤または転移に際して、これを利用して指摘し得ることはある。8) 組織化

学では細胞質中に含有される物質、(例えば lipid granula) 等の影響で陽性を示すらしく思われるのでこれで脱水素酵素の多少を直ちに論ぜられるかどうか疑問である。

(文部省研究所補助費による)

4. 吉田肉腫白鼠諸臓器中の核酸塩基関連物質について

仲田伊左夫, 山田一正, 金田喜代子 (名古屋大学医学部内科第一講座)

Studies on the Nucleic Acid Bases in Various Tissues of YOSHIDA Sarcoma Bearing Rats.

ISAO NAKATA, KAZUMASA YAMADA, KIYOKO KANEDA

陰イオン交換クロマトグラフィーの応用により吉田肉腫腫瘍組織の核酸塩基組成を、肝、脾のそれと比較検討した。

実験材料および方法として吉田肉腫接種後 5~6 日目のラッテを断頭、脱血せる諸臓器 0.2g を 60% 過塩素酸にて 100°C 1 時間、加水分解せるものを試料とし、IRA 410 を 40×1 cm に用意せるレヂンベツトに吸着せしめたる後、塩酸にて溶離するに、1.5 N 塩酸にてウラシル、チミンが、2.5 N 塩酸にてチトシンが、4 N 塩酸にてグアニンが、6 N 塩酸にてアデニンが溶出することを確認し、各塩基の極大吸収値はウラシル、チミンが 260 mμ~265 mμ、チトシンが 275 mμ、グアニンが 245 mμ、アデニンが 260 mμ において最大吸収値を示すが、われわれは 260 mμ における吸収値をもって代表し塩基の定量に用いた。

成績: 1) 核酸塩基量は脾に最も多く、次で肝に多く、腫瘍組織は却って少い。2) そのモル比は腫瘍組織は脾のそれと比較してチトシンのモル比が低いが pyrimidine としては、腫瘍と脾はほぼ同じ値を示し、また purine もほぼ同じ組成であることを示している。肝では purine のモル比が増加している。

5. 実験的腫瘍動物の燐代謝について (第 1 報)

(吉田肉腫移植白鼠の各臓器の総燐の Specific Activity)

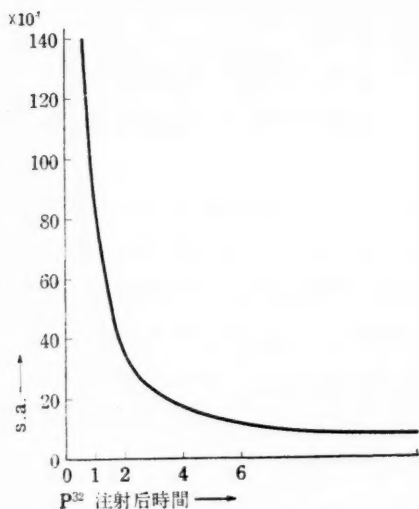
井上哲夫 (奈良県立医科大学大学生化学教室)

On the Phosphorus Metabolism of Tumor Bearing Animals (1st Report) TETSUO INOUE

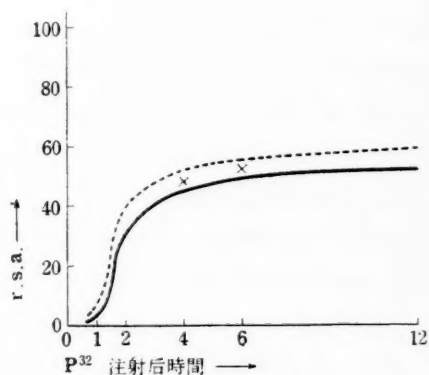
腫瘍を有する動物の燐代謝を調べてゆく手懸りとして吉田肉腫を移植した白鼠に P^{32} を注射 [GANN, Vol. 46, 1955]

し、各臓器の総磷の specific activity を吉田肉腫移植後 8-Azaguanine を注射した白鼠および対照の正常白鼠の各臓器の総磷の specific activity と比較した結果を報告する。

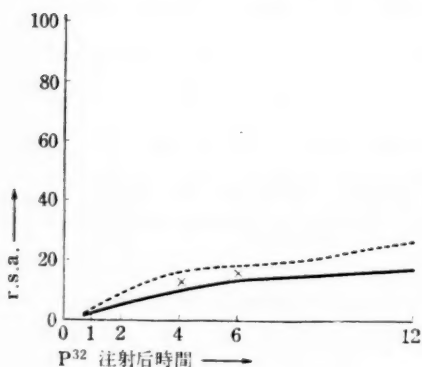
実験方法：白鼠は 120 g 前後の発育良好なものを用いた。吉田肉腫腹水 0.1 cc を腹腔内に移植後 6 日目に P^{32} を磷酸ソーダの形で $20\mu\text{c}/\text{kg}$ 背部皮下に注射し、1, 2, 4, 6, 12 時間後に断首、血漿および各臓器を採取した。採取部位としては肉眼的に腫瘍性浸潤のおよんでいないと思われる所を選んだ。血漿は TCA で除蛋白後 Delory の処理法に従って無機磷酸を沈澱せしめこれを硫酸々性にして溶解し一部を磷の定量に一部を activity の測定に使用し



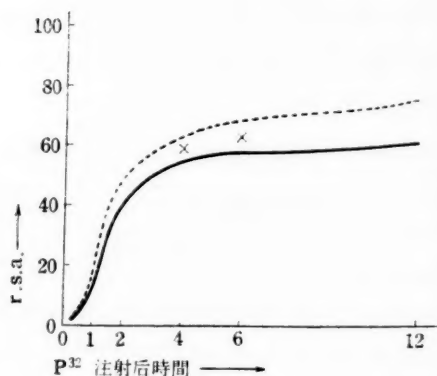
第 1 図 血漿無機磷の s. a.



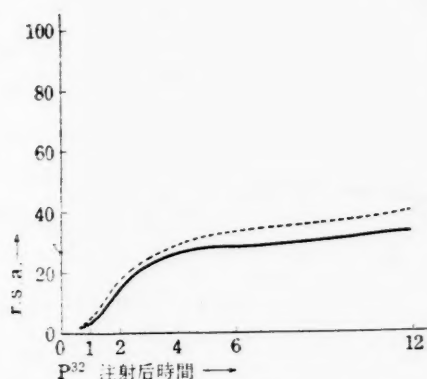
第 2 図 肝 臓



第 3 図 脾 臓



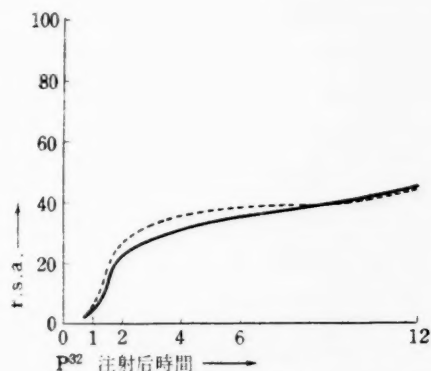
第 4 図 腎 臓



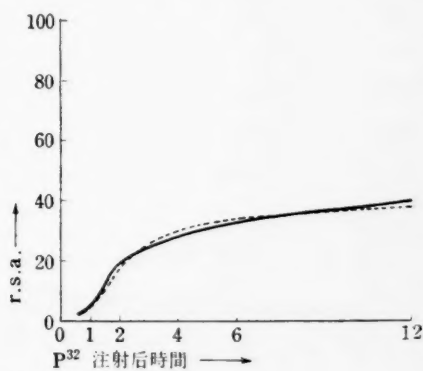
第5図 肺

た。各臓器は湿式灰化を行った上一部を磷の比色定量に一部を activity の測定に供して specific activity を算出した。磷の定量には Fiske-Sabbarow の方法を用い、activity は一定のキャリアーとともに $\text{Mg}(\text{NH}_4)\text{PO}_4$ の形で測定した。8-Azaguanine は吉田肉腫移植後3日目に 500mg/kg を腹腔内に投与した。

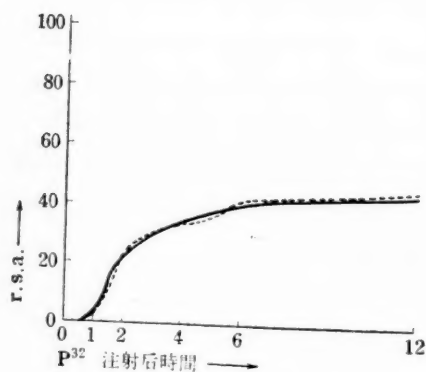
実験成績：血漿無機磷 (BPIP) の s.a. は注射後直ちに最高値に達し以後急激に減少し従来の諸家の成績と全く一致している。腫瘍動物と対照との間にも差異は認められなかった。(第1図) 各臓器総磷の s.a. と BPIP の s.a. との比 relative specific activity (r.s.a.) をとって腫瘍群 8-Azaguanine 投与群を対照と比較してみると肝臓では腫瘍群の r.s.a. の増加が最も激しく脾臓、腎臓、肺臓においても腫瘍群の r.s.a. は対照のそれよりも明らかに高い。(第2~5図) 8-Azaguanine 投与群では肺臓、脾臓、腎臓のみを測定したのであるが



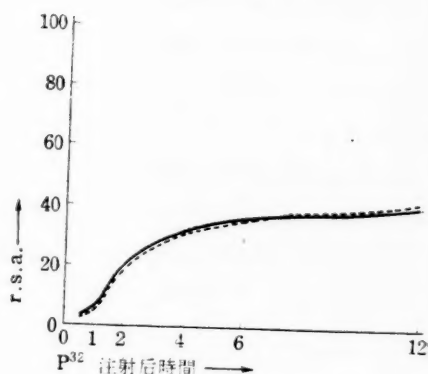
第6図 大 肝



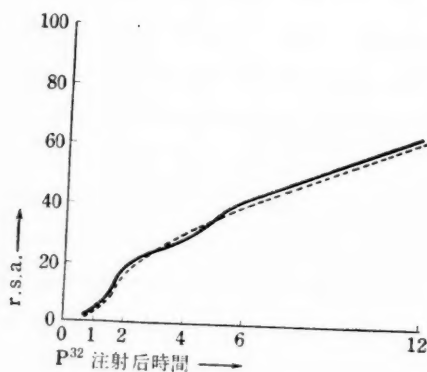
第7図 脾 臓



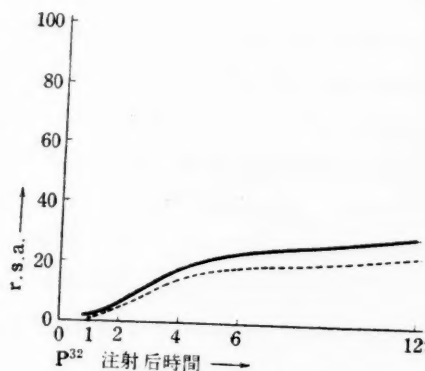
第 8 圖 心 臟



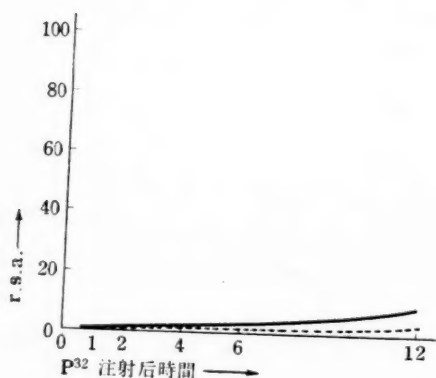
第 9 圖 胃



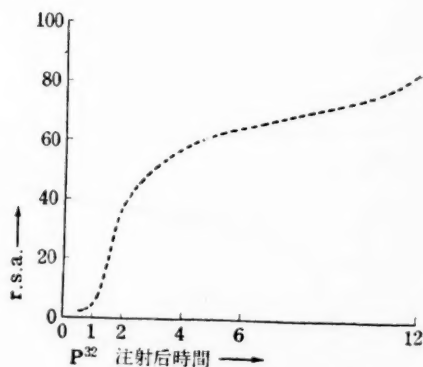
第 10 圖 小 腸



第 11 圖 筋 肉



第 12 圖 骨



第 13 圖 腫 瘍 細 胞

いずれも腫瘍群の r.s.a. と対照の r.s.a. との間に位している。(2~4 図) 大腸の総磷の r.s.a. は大分対照に近いがやや高値を示している。脾臓、心臓、胃、小腸では両者に差異が認められない。(第 7~10 図) これに反して筋肉、骨では腫瘍群の方が対照より低下している。(第 11, 12 図) 最後腹水中の腫瘍細胞の r.s.a. は(第 13 図) 他のいずれの臓器にくらべても 2 時間目以後は著明な高値を示し磷の交替の非常に盛んなことを示している。

総括並びに考案：以上腫瘍のある動物の各臓器の磷代謝の研究を始める手懸りとして吉田肉腫移植白鼠の各臓器の総磷の交替の状況を P^{32} の使用により調べ肝、脾、腎、肺、大腸では磷の交替が高まり、脾、心、胃、小腸では総磷としては変化がなく骨筋肉では低下していることを明らかにした。もちろん総磷の交替を調べただけでその意義内容について云々することは無理であるが、腫瘍を有する動物の磷代謝の研究の手懸りを得ると言う目的は果たしたように思う。8-Azaguanine の影響についてはいまだ例数が少ないので今後の研究にまちたい。

6. 吉田腹水肝癌の核酸分解酵素に関する研究(第 2 報)

杉石正司, 福井良久, 伊神義行 (名古屋大学医学部 第一内科, 名交病院)

A Study on the Desoxyribonuclease Activity of Yoshida Ascitic Liver Cancer

MASASHI SUGI-ISHI, YOSHIHISA FUKUI, YOSHIYUKI IGAMI

動物組織は、酸性 (pH 5 附近) および中性 (pH 7 附近) において DNA 分解作用を有しているが、両者はその性質に著しい差があり、恐らく前者は Marver のいう Polynucleotidase に、後者は Kunitz の DNase に相当するものであること、両 DNase 作用は臓器によりその分布に差のあること、その吉田肉腫、腹水肝癌における分布、諸種制癌剤の影響等について昨年の本学会で報告した。今回は、吉田肝癌において、これが接種後の日数により、どのように変化するか、遠心分画法により細胞分屑中における分布、Influenza virus 侵襲のこれにおよぼす影響を検討した。

方法は前回と同じく、pH 5.2 および 7.2 の醋酸および Veronal Buffer に動物組織のホモチネートおよび DNA の一定量を加え、37°C、2 時間加熱後、 $HClO_4$ で除蛋白し、その上清について、260 m μ における吸光度、および Diphenylamine 反応の強さを比色定量し、DNase 作用とした。

接種後の日数による変化は、腹水漿については著明でないが、腹水細胞では、腹水の充分たまっていない初期と、死直前の末期において、酸性中性ともに低い活性を示し、その中間において高値を示した。これは、吉田肉腫の磷代謝に関するわれわれの知見のうち、核酸磷の Turnover rate の消長より、細胞 1 カ中の核酸量の接種後日数による消長と、ほぼ似ており、細胞中核酸量の多い時期には、DNase 活性も高いのではないかということを推察せしめる。なお、昨年のもわれわれの成績において、担癌動物組織中、肝における酸性側 DNase 活性のみが著明に増加を示したことが、特に興味を引いたので、この点について、接種後日数の影響を検討した所、酸性側活性のみが、日数の経過とともに増加するのが認められた。腹水癌細胞における活性はむしろ正常肝より低いので、上の所見は、担癌動物の肝自体の細胞の変化によるものとみられる。この点についてはさらに追及し度い。細胞内における DNase 活性の分布については、Schneider の研究があるが、彼は pH 4.8 で測定を行っているため、ここへの酸性側活性のみを観察している訳である。われわれは、酸性中性の、両者について観察した。遠心分割は Schneider 法に準じ、600g 2回 8500g 2回 12000g 1時間 1回遠心し、それぞれの分割を N.M.P.S. とすると、N は主として核、M は主としてミトコンドリア、P は Submicroscopic Particle に相当する。この場合、Homogenization を強度に行くと核はほとんど破壊されてしまうが DNase 活性の分布の全体の比率には著明な変化を認めなかったため、ひとまず核部分を無視して、強度 Homogenization 後遠心分割した。廿日鼠肝、吉田肝癌腹水細胞ともに、酸性側 DNase 活性は、M 分層中に多く、Schneider の成績と一致するが、中性側活性は P 分層に最も高かった。両 DNase 作用がその化学的、物理的性質のみでなく、このように細胞内分布をも異にしていることは、両者の意義を追及する上に重要な所見である。

また、教室の小野、永田等は WS 系の Influenza virus がエールリッヒ腹水癌に対すると同様に、吉田肝癌に対しても選択的に侵襲して、これを破壊することを認めているので、この際における DNase 活性の変化を検討した。Virus を腹水細胞に in vitro で 12 時間まで接触せしめても変化はないが、Virus を腹腔に接種し、30 時間後の腹水細胞についてみると、腹水細胞においてのみ、両 DNase 作用の著明な減少が認められた。この時期は組織学的に著明な変化の認められる時期であり、恐らく、細胞の崩壊が主な原因と考えられる。

7. 健常並びに担腫瘍ラットにおける Krebs 輪廻の実験的遮断

霜 山 一 雄

Experimental Blocking of the Krebs Cycle in Normal and Tumor-bearing Rats.

KAZUO SHIMOYAMA

(From the 2nd Medical Clinic, Hokkaido University School of Medicine)

The Krebs cycle is believed at present to be the final pathway for the oxidation of not only carbohydrate but also fat and protein in animal as well as vegetable tissues.

I tried the experimental blocking of the Krebs cycle in normal and Yoshida-sarcoma-bearing rats using V. R. Potter's procedure (1949, 1950), for the purpose of understanding the change in the Krebs cycle in tumor-bearing rats as a whole. I made three kinds of blockings as follows:

1). 0.35 mg of sodium monofluoroacetate per 100 g body weight was injected intraperitoneally into rats (the so called F-blocking).

2). 0.35 mg of sodium monofluoroacetate per 100 g body weight was injected intraperitoneally into rats, and at the same time injected intramuscularly with 1 cc of 1 M sodium malonate solution on the back of the same rats (the so called SM-blocking).

3). 1 cc of 1 M sodium malonate solution was injected intramuscularly on the back of rats, then 1 hour later added the above mentioned blocking 2 (the so called PSM-blocking).

All rats were killed by decapitation 3 hours after the injection of sodium monofluoroacetate, and then immediately the amount of accumulated citric acid was measured respectively in the four important organs (liver, kidney, spleen and heart), by means of the rapid method of Saffran and Denstent (1948). All Yoshida-sarcoma-bearing rats used in my experiment were on the 6th—9th day after the transplantation, that is, at the height of the tumor growth.

The results were as follows:

1). In the albino rats of Gifu strain. Both in normal and Yoshida-sarcoma-bearing rats, large amount of citric acid was accumulated in kidney, spleen, and heart after the F-blocking, but the degree of this accumulation was larger in normal rats than in Yoshida-sarcoma-bearing ones. On the other hand, hardly any accumulation was observed in the livers of male rats and Yoshida-sarcoma-bearing female rats, contrary to the pretty large accumulation in the livers of

normal female rats.

2). In the albino rats of Wistar-Takeda strain. I made only the F-blocking. In this case the data obtained were almost the reverse of the case of Gifu rats, that is, the accumulation of citric acid after the F-blocking was larger in Yoshida-sarcoma-bearing rats than in normal ones.

Sodium monofluoroacetate is believed to be an inhibitor for the oxidation of citric acid to cis-aconitic acid, and sodium malonate to be an inhibitor of succinic dehydrogenase. From those facts and from my own results, it may be concluded that some hypofunction of the Krebs cycle as a whole is present in Yoshida-sarcoma-bearing rats and that perhaps the hypofunction is chiefly in the pathway between cis-aconitic and succinic acids and its side reactions.

The phenomenon observed in Yoshida-sarcoma-bearing Wistar-Takeda rats is presumably connected with the fact that the transplanted Yoshida-sarcoma heals naturally in those Wistar-Takeda rats.

I happened to make those blockings on the normal pregnant and Yoshida-sarcoma-bearing pregnant Gifu rats, and obtained the astonishing results that very large amounts of citric acid were accumulated in those rats as compared with the corresponding cases of non-pregnant rats. In order to seek the cause of this finding and the remarkable sexual difference in the livers as above mentioned, I tested the effects of several hormones on the accumulation of citric acid in the F-blocked rats. First, I tested the effects of progesterone and estradiol, which are believed to be much secreted during pregnancy. Of these two hormones, in the dose I applied (Progesterone: 1.5 international units daily for 2-5 days; estradiol: 500 international units daily for 4-6 days), estradiol was more accelerative for the accumulation of citric acid in the F-blocked rats. But the effect was not large enough to explain the remarkable accumulation in the tissues of pregnant rats or the recovery of the ability to accumulate citric acid in the livers of the Yoshida-sarcoma-bearing female rats.

I also tested the action of ACTH, as one of the hormones that are considered the most important for the metabolism of tumors. This hormone was much more accelerative for the accumulation of citric acid than the two hormones above mentioned, but not sufficiently effective to explain the phenomenon observed in the pregnant rats or to enable the livers of the Yoshida-sarcoma-bearing female rats to accumulate citric acid.

I suppose that many hormones, particularly hormones of the hypophyseal-adrenocortical and sexual systems, may be complicatedly connected with the metabolism of the tumor-bearing animals. And the explanation of these connections is to be expected in future.

(文部省科学研究費による)

8. 胃癌胃液のポーログラフ的研究 (第 II 報)

和田武雄, 金沢 収, 細川 忍, 佐藤矩康 (札幌医大内科)

Polarographic Studies on Cancerous Gastric Juice (2nd Report)

TAKEO WADA, OSAMU KANAZAWA, SINOBU HOSOKAWA,
NORIYASU SATO

前回に引続き Polarograph 痛曲線による胃癌の診断を追試するに、144 例中手術および後に剖検により胃癌の確認を得た 47 例中 96.0% が陽性であり、同時に KIK 反応は 89.0%、従来の血清ポーログラフ痛反応は 85.0%、松原氏痛反応は 55.0% で、本法の適中率は最高であった。

さらにこの本態の追求を行うに、ズルホサリチル酸濾液内の Kjeldahl 法による総 N 含量と本曲線の消長が最も平行的であることが分った。Polarograph 的には酸度の相関も無視できないが、痛の際の無酸ないし低酸現象に際しては必ずしも波高は平行的でない。

次に試料中のムコプロテイン (Mp.) およびムコプロテオース (Mps) との関係では、Mp とは多少関連を認めるが Mps との関係はむしろ乖離的である。これらの関係は Polarogram 上の変化は実験条件でかなりに動揺するので、空腹時胃液について前値対照を分母として、各 20', 40' および 60' 回の分割胃液についての計測値を分子とした比率にしてみると、本曲線を支配するものが前記ズルホサリチル酸濾液 (試料) 中の総 N であることが一層と明瞭に読みとれた。しかしこの中の Mp についてはそれ程の平行性がないところから、この総 N を支配する因子は Mp 以外にさらに存在するものであることを考えないわけにゆかない。今回はこれが如何なる形の N かはなお充分明らかではない。またこの曲線は Insuline 刺激による反応を描いたものであるが、潰瘍時に最近種々遮断剤を用いるので、この影響が如何にあらわれるかについて 2, 3 の実験を試みた。すなわち前値に比べて Bantnine, Bentyl および Methaphyllin 等の使用後は Polarogram の傾向曲線は明らかに痛型に近づき、その Mp, HCl および Pepsin 活性度等の変化も抑制的であるが Mps のみは逆にむしろ Insuline sensible の形式をとる。しかし全体としてはもちろん痛曲線と同じというわけにはゆかない。なお自律神経毒であるアトロピンについてもこれらの薬剤とほぼ軌を一にした傾向が見られるが、これも痛曲線とは本質的には相違がみられた。

以上より Insuline-test に応ずる Polarograph 痛曲線は痛診断上極めて興味ある問題を含み、その本態は Mp 以外 2, 3 の含 N 物の関与 (おそらくは分泌性因子) によるものと考

えられるが、さらに今後その本態を明らかにしたい。 (文部省科学研究費補助費による)

9. 癌浸出液の膵におよぼす影響について

大森 弘介 (岡大津田外科)

On the Effect of the Cancer Extract on the Pancreas.

HIROSUKE OHMORI

癌組織より抽出した物質が動物に催貧血作用、胃液分泌抑制作用、肝機能障害等を来し、また癌浸出液の注射により犬胆汁中ビリルビン値の減少、下垂体、副腎の機能異常を来す等すでに報告され、癌患者において各種臓器例えば胃、肝、下垂体、副腎等の機能低下を来しているであろうことは想像できるが、膵においても同じく癌浸出液の注射にて動物の膵に著明な障害を来すことを認めた。膵外分泌においては硝子製膵管カニューレを用いた膵瘻犬に新鮮癌組織の生理的食塩水による 10% 浸出液を毎日 Pro kg 1 cc 静注し、毎日一定時刻に膵液を採取、ヂアスターゼ、トリプシン、リパーゼをそれぞれ Wohlgemuth, Fuld-Gross, 芋川法にて測定した。「ヂ」値は注射翌日より著明な低下を来し、2 例は注射後 3 日目に 262144 単位、2048 単位よりそれぞれ 4096, 128 単位に、4 例は注射後 4 日目に 32768, 65536, 65536, 8192 単位よりそれぞれ 2048, 512, 256, 256 単位に、1 例は注射後 7 日目に 16384 単位より 256 単位にと各々最低値を示し、注射継続により最低値を持続し、注射中止により漸次恢復を見た。「ト」値は注射後 2~5 日目より 6 例に下降の傾向を見、3~6 日目にかけて 4096, 16384, 4096, 1024, 2048, 2048 単位がそれぞれ 2048, 8192, 512, 512, 512, 256 単位に下降したが、2 例において注射中も恢復上昇の傾向を見、1 例は低下を見なかった。「リ」値は 5 例においてやや減少を見たが、2 例は 1~2 日で注射前の値に復し、2 例は低下を見なかった。対照として行った非癌胃壁浸出液注射犬ではヂアスターゼ、トリプシンにわずかな変動が見られたが、癌浸出液注射の際の如く著明なものでなく、リパーゼは全然変化を示さなかった。膵腺細胞の機能の消長を見るべく家兎に新鮮癌浸出液 Pro kg 1 cc を毎日数回に分割し静注を続け、2~4 週間後に膵を剔出、ピロニン、メチルグリーン染色にて RNA を検するに 2 週間注射にてピロニン顆粒対照に比し明らかに減少、腺細胞の内腔に面する側ではピロニン顆粒やや褐色調を帯び、細胞基底部では赤色調を呈し正常とあまり変らぬが、ピロニン顆粒が融合し塊状をなし一部は 2~3 μ 大を示す。対照に比しやや粗大である。核は配列や、乱れ青色呈色は弱まっている。核仁のピロニン好性はあまり変らない。「ラ」氏島においてもピロ

ニン好性著しく弱まっている。4 週間注射にてピロニン顆粒対照に比し著しく減少、所々組織の解離、萎縮、変性が見られ胞体の縮少、核の配列の乱れ著しく、核の崩壊も見られる。細胞基底部にピロニン顆粒わずかに赤色を呈する程度に存し、顆粒は網状をなし核の周囲には見られぬ。核仁はほとんど認め得ない。DNA は Feulgen 反応によるも脾においては正常にても極めて少く、対照と比較し有意の差を認めることはほとんど不可能と思われた。一部の家兎に 4 週間注射後、バリット水分別により増強する KEL を認めた。これは $1\sim 3\mu$ 粗大な顆粒である。

脾内分泌機能の一端を知るべく、犬に癌浸出液 Pro kg 1 cc 宛 2~4 週間注射し、その脾を別出、熊谷氏硫酸アルコール法にて脾組織 1g が 1cc に相当する如く抽出液を作り、これを家兎に注射して Toronto 法により脾組織 1g 中含有インスリン単位を検するに、正常犬においてはインスリン単位 (I.E.) は 2.09, 2.24, 1.89, 1.81 I.E. で 2 週間注射例では 1.85, 1.28, 1.43 I.E. と低下を示し、4 週間注射例では 0.85, 1.02, 0.672 (I.E.) と著明に脾内インスリン含量の低下を示した。癌浸出液注射家兎の脾ラ氏島を Gomori 染色にて組織学的に検するに、2 週間注射例にて α , β 両細胞の核の濃縮、クロマチン崩壊あり、 α 細胞に比し β 細胞の数の減少の傾向、変性を認め、4 週間注射例において周囲腺組織の萎縮、変性と平行して、ラ氏島も萎縮変性し境界不明瞭のもの多く、島数の減少、 α , β 細胞ともに胞体の潤濁、核の濃縮、空胞変性、崩壊等を見る。

以上總括すると癌浸出液注射脾においては、脾液諸酵素値の低下あり。チアスターゼが最も著明に低下し、トリプシンの減少これに次ぎ、リパーゼ値の低下は軽度である。脾分泌細胞の機能については RNA の減少の著明なことも併せて考えて明らかに低下を来すものと思われる。脾インスリン含量も癌浸出液注射脾においては明らかに減少し、脾内分泌機能の低下も脾ラ氏島組織学的所見と併せて考えて明らかに低下を来しているものと思われた。

(文部省科学研究費による)

10. 胃癌胃液の肝諸酵素におよぼす影響について (第 3 報)

玉置治彦、仲田和夫 (和歌山医大第一内科)

Influences of Cancerous Gastric Juice on the Liver Enzymes (3rd. Report)

HARUHIKO TAMAKI, KAZUO NAKATA

胃癌患者の胃液を大黒鼠に注射して、肝の各種酵素におよぼす影響ならびにその影響を与え

[GANN, Vol. 46, 1955]

る因子と KIK 因子との関係について追求している。今回は胃痛胃液の肝アスパラギナーゼおよび肝カテプシンにおよぼす影響について実験を行ったので以下報告する。

1. アスパラギナーゼについて：

実験材料は KIK 反応を行う場合と同様、可及的大量の胃痛胃液を低温において通風により濃縮し、それにメタノールを加えて生じた沈澱を少量の蒸留水に溶解して透析後使用した。すなわちその 1 cc を大黒鼠の肩胛部の皮下に注射して 24 時間後瀉血により殺し、肝の酵素作用を測定した。アスパラギナーゼ力価の測定方法は岸氏等の報告に従い、基質として 0.1 M アスパラギン溶液 4.0 cc を使用し、これに 20 倍の肝抽出液 2.0 cc および pH 8.0 の磷酸緩衝液 4.0 cc を加え、38°C において 24 時間作用せしめた後、生じたアムモニアを通気法により N/50 H₂SO₄ 中に導き、中和するに要した N/50 H₂SO₄ の cc 数をもってアスパラギナーゼ力価とした。

実験成績：1) 正常大黒鼠 16 匹について測定した肝アスパラギナーゼ力価は 6.38~12.34 で平均 9.32 であった。2) 胃痛胃液のメタノールによる沈澱を注射した場合は 4.26~6.82 で 10 例の平均は 5.9 であり概ね 7.0 を境界として明らかな減少を認めた。3) 対照として非胃痛胃液を使用した場合は 7.50~10.82 で正常と著明な差を認めなかった。

三塩素醋酸処理実験：胃痛胃液を濃縮して 10% の三塩素醋酸を等量加えた後遠心沈澱して、上澄液と沈澱とに分離し上澄液は透析後さらに濃縮し、沈澱は直ちに N/10 NaOH 溶液に溶解して透析後注射した。胃痛胃液の三塩素醋酸沈澱の注射により明らかに肝アスパラギナーゼ力価の減少を認め、上澄液では何等変化を認めなかった。非胃痛胃液では上澄液、沈澱ともに何等影響を与えなかった。

2. カテプシンについて：

アスパラギナーゼの場合と同様の材料を注射して大黒鼠肝カテプシン力価の変化を検した。カテプシン力価の測定方法は岸氏等の報告に従い、基質として 2% ハムマーステンカゼイン (Merck) 溶液を使用し、これに 50% グリセリンによる 10 倍の肝抽出液および pH 5.0 のクエン酸緩衝液を加えて 38°C の孵卵器中に 24 時間納めた後取出して、フォルモール滴定法により、0.1g の肝を作用せしめた場合消費する N/10 NaOH 溶液の cc 数をもってカテプシン力価とした。

実験成績：1) 正常大黒鼠 12 匹について測定したカテプシン力価は 0.152~0.274 で平均 0.204 であった。2) 胃痛胃液メタノール沈澱注射では 0.253~0.334 で平均 0.295 であり概ね 0.250 を境界としてカテプシン力価の増加を認めた。

3) 対照とした非胃痛胃液では正常範囲にあった。

三塩素醋酸処理実験： カテプシン力価増加作用は胃痛胃液の三塩素醋酸による沈澱において認められ、上澄液ではこの作用を認めず、対照非胃痛胃液では沈澱、上澄液のいずれも何等影響を与えなかった。

結論 1) 胃痛胃液のメタノール沈澱の注射により肝アスパラギナーゼ力価の減少および肝カテプシン力価の増加を認めた。2) 胃痛胃液の三塩素醋酸による沈澱を注射した場合同様の变化を認めたが、上澄液では何等影響を認めなかった。KIK 因子は三塩素醋酸により処理するとその上澄液に含まれることが認められているから上述の肝アスパラギナーゼおよび肝カテプシンに対する作用は、先に私共が報告した数種の肝酵素の場合と同様 KIK 因子によるものでないといえる。

(厚生省科学研究費による)

11. 癌腫毒に関する研究 (第 6 報)

佐藤八郎, 柚木一雄, 水流清澄, 貴島 亨, 上村光夫

(鹿児島大学医学部内科)

Studies on Cancer Toxin (6th Report)

HACHIRO SATO, KAZUO YUNOKI, KIYOZUMI TSURU,
TORU KIZIMA, MITSUO KAMIMURA

癌尿エキスの生体内諸酵素像におよぼす影響を検討するとともに、エキスの Schneider 氏核酸分画法による分割を試み、各分層の作用をも検討した。

癌尿エキスを Schneider 氏法により 12% 過塩素酸 (HClO_4) で処理して可溶部と不溶部に分ける。不溶部はさらに蒸留水に溶解した後、両分層をセロファン囊に入れ、流水に 2 昼夜、蒸留水に 1 昼夜透析して HClO_4 を除去した。可溶部はいわゆる酸溶性燐分層に、不溶部は核酸分層に相当するものであるが、われわれの試料でも不溶部に微量の RNA, DNA を証明した。各試料はいずれも原尿 200 cc より得たものを 1 回量とし、マウスの背部皮下に注射して 24 時間後の酵素活性値を測定した。

Catalase, d-Amino Acid Oxidase, β -Glucuronidase:

1) Catalase: 癌尿エキスを肝カタラーゼ減少作用のあることは、症例を重ねてすでに発表してきた如くである。 HClO_4 処理エキスについて検討するに、可溶部注射群では著明な肝カタラーゼの減少を認め、腎カタラーゼも減少の傾向を示した。不溶部注射群においても同様の傾向を認めるが、カタラーゼ減少作用は可溶部に強いようであった。

第 1 表

- (1) 正常群 (2) 対照尿エキス注射群 (3) 糖尿エキス注射群
 (4) 12% HClO₄ 可溶部注射群 (5) 12% HClO₄ 不溶部注射群

Catalase (g)

肝		腎	
(1)	27.80 \geq m \geq 25.62		15.43 \geq m \geq 8.27
(2)	30.10 \geq m \geq 17.90		17.23 \geq m \geq 7.51
(3)	23.08 \geq m \geq 11.16		13.39 \geq m \geq 8.11
(4)	21.65 \geq m \geq 10.75		11.08 \geq m \geq 6.32
(5)	21.58 \geq m \geq 11.92		11.13 \geq m \geq 7.41

d-Amino Acid Oxidase. (mg%)

肝		腎	
(1)	1.45 \geq m \geq 0.55		6.63 \geq m \geq 4.43
(2)	0.78 \geq m \geq 0.28		6.97 \geq m \geq 4.77
(3)	0.24 \geq m \geq 0.14		4.80 \geq m \geq 2.86
(4)	0.43 \geq m \geq 0.04		4.46 \geq m \geq 1.64
(5)	0.23 \geq m \geq 0.018		5.49 \geq m \geq 2.11

 β -Glucuronidase (Fishman 単位)

肝	腎	脾
2217 \geq m \geq 1654	1439 \geq m \geq 981	5093 \geq m \geq 3447
2289 \geq m \geq 1561	1412 \geq m \geq 1143	4949 \geq m \geq 3811
3316 \geq m \geq 2444	2299 \geq m \geq 1061	7096 \geq m \geq 3604
3460 \geq m \geq 2240	2214 \geq m \geq 1364	6277 \geq m \geq 3643
2446 \geq m \geq 2134	1712 \geq m \geq 1398	5554 \geq m \geq 4546

2) **d-Amino Acid Oxidase**: 測定法は前報の通りである。対照尿エキス注射群では肝、腎ともに正常と大差を認めないが、糖尿エキス注射群では肝、腎ともに著明な減少を示した。HClO₄ 可溶部注射群では肝において著明な減少が認められ、腎においても減少の傾向がみられた。不溶部注射群においても同様の現象が認められるが、d-アミノ酸々々酵素減少作用は可溶部よりも不溶部にやや著明であった。

3) **β -Glucuronidase**: Fishman 法を用い、酵素活性値は Fishman 単位をもって表した。対照尿エキス注射群では、肝、脾、腎ともに正常と大差を認めないが、糖尿エキス注射群では、肝において増加の傾向を示し、脾および腎においても多少増加の傾向が認められた。HClO₄ 可溶部注射群では、肝、脾、腎ともに増加の傾向を示し、不溶部注射群では、肝において多少増加し、脾、腎においては正常値と大差を認めなかった。しかして、 β -Glucuroni-

dase 増加作用に関しては、可溶部の方にやや著明であった。

Histidase: 癌患者にヒスチジン代謝異常のあることを観察し、その詳細は日本消化機関

第 2 表
肝臓 Histidase (r)

	活 性 値	賦 活 値
正 常 群	402.8 \geq m \geq 317.2	111.74 \geq m \geq 102.6
対照尿エキス注射群	380.02 \geq m \geq 339.8	113.2 \geq m \geq 86.8
癌尿エキス注射群	248.02 \geq m \geq 231.98	57.7 \geq m \geq 42.3

学会において発表した。生体内においてヒスチジン分解の主道をなすものは肝ヒスチダーゼであることが確認されているので、癌腫毒の肝ヒスチダーゼにおよぼす影響を検討してみた。ヒスチダーゼ活性値は阪大中川氏法によって測定したが、酵素活性値と同時に葉酸および還元グルタチオンによる賦活度をも検討した。対照尿エキス注射群においてはヒスチダーゼの活性値、賦活度ともに正常値と大差を認めないが、癌尿エキス注射群においては活性値、賦活度ともに著明な低下を示した。次に、癌尿エキス注射後の肝ヒスチダーゼの時間的変動を 1, 3, 7, 14 日と日を追って測定し、毒素の効力持続状態を検討した。注射翌日は酵素の著明な低下を認めるが、次第に上昇し 7 日目にはほとんど正常値まで回復してくるのが認められた。かかる現象は癌患者術後のヒスチジン代謝異常の回復状況に時間的にはほぼ一致するもので、極めて興味ある事実である。

結論: われわれの癌尿エキスはマウスの肝、腎ことに肝のカタラーゼ、d- アミノ酸々化酵素、ヒスチダーゼを減少せしめ、 β -Glucuronidase を増加せしめる作用を有している。かかる変化は、すでに Greenstein 等が癌悪液質の場合に認めた変化と一致するものであり、癌尿エキ스는癌腫毒を多量に含有するものであるとの確信を深めるものである。しかして、エキスの 12% HClO_4 処理分層について検討するに、カタラーゼ、d- アミノ酸々化酵素、 β -Glucuronidase はそれぞれ各分層において態度をやや異にしており、このことは癌腫毒の多元性を思わせるものである。12% HClO_4 不溶部の作用が、中川氏の説の如く、リボ核酸に基づくものか否かはさらに検討を要する所である。また、癌尿エキス注射により減少せるヒスチダーゼが日とともに回復してくことは、癌腫毒は体内で速かに解毒されるか、あるいは速かに排泄されるものであることを示すと思われる。(文部省科学研究費による)

附 議

小菅高之: 私達が悪性腫瘍組織より抽出分離した有効物質は、演者が申されたように RNA そのものではなく、RNA を主体とする物質である。2) Schneider 法とは定量法であるが、尿エキスにおいて、癌と非癌患者の両方で取量に異同があったか。溶液を凍結乾燥法等によりこの点究明されては如何。3) 過塩素酸処理によって尿エキスを蛋白と核酸部分に分離し、その両者に肝カタラーゼ減少作用があるというが、

核酸分割中の蛋白の有無を Sevag 法によって検したか。

松田 清: Histidase についての御検討に folic acid 並びに GSH にて添加実験をやっておられますが Co 等の金属の影響を見られたら最近金属と癌の問題があり、また histidase と金属 (Co) の関係が発表されています。

堀木一雄: (附議 1 に対する答) HClO_4 処理部は原尿 200 cc より得たものを 1 回量とし、別に凍結乾燥等による秤量は行わなかった。核酸との関係についてはさらに検討したい。(附議 2 に対する答) 現在のところ Histidase におよぼす金属の影響は検討していないが今後実験してみたいと思う。

12. 癌組織毒の家兎副腎、肝におよぼす影響について

小池重義, 黒柳彌寿雄, 近藤達平 (名古屋大学医学部 今永外科)

Influence on the Adrenal Gland and Liver of Rabbit Following the Injection of Cancer Toxin

SHIGEYOSHI KOIKE, YASUO KUROYANAGI, TATSUHEI KONDO

〔1〕緒言: 癌組織毒の各種臓器におよぼす影響は中原・福岡氏らの肝カタラーゼの減少の発見を始めとして、種々観察されている所であるが副腎への影響も“癌と悪液質”の問題と相俟って近時注目されている所である。われわれは癌組織毒注射家兎担腫瘍家兎および諸種薬品による臓器障害家兎の肝、副腎におよぼす影響を生化学的、組織学的に比較検討した。

〔2〕実験方法: 癌組織毒は胃癌、乳癌、直腸癌等を中原・福岡氏ら法によるトキシホルモン精製法、一部は佐藤・柚木氏ら法によって抽出使用。他に癌患者尿中より中川氏の安息香酸吸着法によって癌腫毒尿エキスを精製使用した。担腫瘍家兎は Brown-Pearce Tumor を用い実験に供した。対照例としては四塩化炭素はその 10 倍オリーブ油液を体重 pro Kg 0.1 ~ 0.15cc の割に連日皮下もしくは経口投与。アドレナリンは 0.1cc より毎日 0.1cc ずつ漸増、連日 2 回静脈あるいは皮下に注射、および健常臓器を癌組織毒抽出法によって抽出実験に供した。

〔3〕実験成績: 四塩化炭素塩化アドレナリン等による実験的肝、腎障害家兎の定量的尿ミロン反応はその障害程度により値が増量することは山崎らによって述べられた所であるが、癌組織毒注射家兎も同様の变化を示す。すなわち癌組織毒を注射して、毎日尿ミロン値を測定すると 4~7 日で高度に増量。その際の組織像をみると肝障害は概して中心層に實質性変化が強く、星細胞間質の反応は弱い。しかして過沃素酸シッフによる多糖類染色ならびにその唾液消化試験によれば糖原は変性細胞には減少をみるものの全体としてはかなりよく保たれている。副腎は球状層、束状層の配列は乱れ萎縮空胞化がみられるものの球状層には健常家兎にみないリポイド顆粒の充満を認めた。これを Brown-Pearce Tumor 家兎でみても同様のリポイド

顆粒充満と肝糖原の保有を認める。この時期にカタラーゼを過マンガン酸カリ法によって測定してみると癌組織毒注射家兎では明らかに肝、副腎のカタラーゼは減少し対照例には認めない。すなわちカタラーゼ減少は副腎においても肝と同様著明に低下するのを認めた。この時の副腎重量は有意の相関とはいえないが四塩化炭素による障害家兎が副腎重量増加に対し減少傾向を示す。肝のアルカリフォスファターゼは癌組織毒注射家兎も薬品による臓器障害家兎も同じく増量するが副腎においてはそれ程有意な差はみられず、酸性フォスファターゼまた肝、副腎いずれも著明な変化を認めなかった。

〔4〕考察ならびに結論：癌組織毒の生体におよぼす影響は種々の因子が重なって一概に述べることはもとより困難なことであるが肝カタラーゼの減少とともに副腎カタラーゼも減少することは癌組織毒の特有な働きであろうと思われる。この際の組織学的な動きは癌組織毒特有と思われるものは認めないが、肝機能の表わす定量的尿ミロン反応の増量、組織の障害にもかかわらず肝糖原は比較的良好に保たれているのは興味ある事実である。また副腎におけるリポイド顆粒出現は従来述べられた。コレステリンエステル減少性因子とは異なった所見であるのでさらに吉田肉腫、Brown-Pearce Tumor 家兎の副腎皮質転移巣において検索した所吉田肉腫では早期に球状層を除く束状層網状層に著明な脂質の減少を認め、Brown-Pearce Tumor 転移巣では隣接部に著明なリポイド顆粒を認めるが（この部の細胞は萎縮圧排されておる）末期の腫瘍死直前になると皮質全層から脂質の減少を来す。このことは抵抗期におけるズダン顆粒の増加ということと考え合わせて興味ある所であるが副腎皮質脂肪量の増減は副腎の障害される時期腫瘍あるいは動物の違いによって差違を示すものと解されこの点は現在追究中である。この球状層にみられる脂質は Schultz, 反応 Schiff 反応が強く Smith Dietlich 染色の弱いことよりコレステリンならびにそのエステル、ステロイド系のものと思われる。

13. 悪性腫瘍組織中の肝カタラーゼ減少性物質に関する研究

小菅高之、徳中弘之、中川昌一

A Study on the Purification of the Liver Catalase Reducing Substance in Malignant Tissues.

TAKAYUKI KOSUGE, HIROYUKI TOKUNAKA, SHOICHI NAKAGAWA

(Second Medical Clinic, Hokkaido University School of Medicine)

We attempted the purification of liver catalase reducing substance in malignant tissues.

1) Materials. Carcinoma tissues: Brown-Pearce's rabbit carcinoma, human carcinoma (cancer of lung and stomach). Sarcoma tissues: human sarcoma (osteosarcoma, reticulosarcoma), Yoshida ascites sarcoma. Control tissues: livers of the persons who died of non-cancerous diseases, normal rabbit liver, and spleen of domestic animals.

2) Methods. For the estimation of liver catalase activity of mouse, the potassium permanganate method was used. The *in vivo* activity of various fractions was tested by injecting into the peritoneal cavities of normal mice of Swiss albino strain and by determining liver catalase activity 24 hours after the injection.

Experimental procedure. The tumor tissues were homogenized with masticator and the homogenate was heated for 30 minutes in a boiling water bath under reduced pressure. Then hot water was added, the mixture was heated again in a boiling water bath, correcting and maintaining the reaction always at about pH 7.0. The filtered extract was concentrated, the pH corrected to 7.5. The centrifuged supernatant fluid was adjusted to pH 7.0 and twice the volume of absolute alcohol was added to the filtrate (the so called Alcohol precipitate). The fraction caused the lowering of liver catalase activity in a dose of 10 mg, but had no effect at 1 mg.

CuSO_4 was added to the Alcohol precipitate solution, the precipitate was washed with HCl. The precipitate thus obtained (the so called Copper precipitate 1) was active in a dose of 2 mg.

We obtained Copper precipitate 2 by precipitation with CuSO_4 from Copper precipitate 1. This was active in a dose of 1 mg, but inactive at 0.2 mg.

We separated then the Copper precipitate 2 into the nucleic acid and protein fractions by using trichloroacetic acid. We called the nucleic acid fraction as KNA, which was snow-white powder and was active in so small a dose as 0.1 mg. On the other hand, gray-white protein fraction was inactive in 1.5 mg.

Control tissues. All fractions obtained from control tissues were inactive in larger doses than those of tumor fractions. The amounts of Copper precipitate 2 obtained from control tissues were so small that we could not obtain the fraction corresponding to KNA, but we could obtain KNA fraction from the spleens of domestic animals, which had no effect on the liver catalase activity.

Qualitative tests. According to our qualitative tests, KNA consisted chiefly of ribonucleic acid, but we recognized with the method of chloroform-gel that protein was present in a very small quantity.

As the yields of the fraction became smaller, the activity of the fraction became larger. Therefore we thought that the active substance became purer and purer as the fractionation progressed, and finally we obtained the substance

KNA, which was active in so small a dose as 0.1 mg and seemed to consist chiefly of ribonucleic acid.

We have never found any chemical difference between the active substances obtained from cancer and sarcoma tissues. (文部省科学研究費による)

14. 胃癌の各病型と肝カタラーゼ活性との関係並びに

肝臓の組織化学的变化について

相沢青志, 富田和義, 松田 清, 菱川創一 (阪大第二外科)

On the Relation of the Types of Gastric Cancer to Liver Catalase Activity, and Histochemical Change in the Liver.

SEISI AIZAWA, KAZUYOSHI TOMITA, KIYOSI MATUDA,
SOICHI HISHIKAWA

胃癌患者の切除腫瘍, ならびに胃粘膜の詳細な病理学的検索を行うと同時に, 手術時試験的に切除した肝臓切片につき, 一方「カタラーゼ」活性を測定し, 他方その組織化学的観察を行い, 三者の相関関係について検討した。肝「カタラーゼ」活性は Euler-Josephson 法に準じ KMnO_4 滴定法によった。3000 倍の磷酸緩衝液抽出後の上清 2 cc を用い反応条件を検討した所 1) 至適 pH 6.8, 2) 基質 (H_2O_2) 濃度 0.05 N 以上で著明な阻害, 3) 0°C , 10 分で基質 (約 0.02 N) の 57.5% を分解, 4) 酵素濃度は 3000 倍, 2 cc で約 40% (0°C , 5 分) 分解することがわかった。以上より 3000 倍稀釈酵素液 2cc, 0°C , 5 分, pH 6.8, 基質 0.02N, の条件で速度恒数 0.042 である。

次に肝臓の組織化学的变化は H.E. 染色, アザン染色, 脂肪染色, PAS 染色, 「ピロニンメチルグリン」染色, 「ミトコンドリア」染色を行い観察した。対照として選んだ非癌患者 (潰瘍) では肝臓の変化は軽度で, 胃癌患者では一般に洞静脈の拡張, 肝細胞索の乱れ, Glisson 氏鞘の肥厚, 結締組織の増加, 変性核, 「ミトージス」, および「アミトージス」, 核内の脂肪滴等を認めた。また PAS 陽性物質の減少, 核内陽性物質の増加, PNA では彌蔓状細胞網状で核周および胞体周辺部に著明であった。「ミトコンドリア」は桿状, 顆粒状で, 特に粗大顆粒が目立った。以上の結果穿通性潰瘍を母地とする胃癌では肝「カタラーゼ」の低下が軽度であり, 胃粘膜に彌蔓性退行性変化を認める胃癌では, 常に著明な低下を証明した。また胃癌患者においては一般に肝カタラーゼ活性の低下は著明であるが, 肝臓の組織学的検索では, 常にそれに対応する顕著な変化は証明し得られない。この点は, 形態学的変化に先立つ機能的

な異常の存在を暗示するもので、「トキソホルモン」、鉄代謝、active catalase protein の合成等と関連をもつ問題であるべく、今後の研究の興味ある対照をなすものとする。

(文部省科学研究費補助による)

附 議

中原和郎：動物腫瘍においてその種類によるトキソホルモン含有量に大差あることを認めているので、それが腫瘍の性質、例えばいわゆる悪性度の如きものと関連している可能性が多いと考えている。ここで胃癌の場合にその病型との間に一定の関係が認められたことは喜ばしい。

太田邦夫：1. 肝組織の生検は手術の条件、時間等によって組織化学的所見に変化をみとめるが、この点に考慮されたか？ 2. 御呈示の肝病変は腫瘍に特異のものとすることができるか否か、また潰瘍形成等による二次的变化でないかという点を考慮されたか？

相沢青志：I. 手術時に肝臓切片を切除しカタラーゼ測定までの時間、および肝の形態学的変化を検索するまでの時間は多少の誤差はあるも大体一定にして手術時直後計測した。なお「カタラーゼ」活性は三日後も変化しないことを附記しておく。II. 肝臓の胃癌患者における形態学的変化は潰瘍患者におけるものよりはるかに強かったがこれが癌特有なものであるかどうかは現在決定しておりません。しかしおそらく癌に spezifisch なものではないのではないかと考えます。

久留 勝：(太田君の質問に対する答えの追加) 太田君の御質問の第 2 の点に追加お答えします。私共の材料では胃潰瘍が多数例に対照としてあります。胃潰瘍の場合には、肝臓カタラーゼ量はほとんど低下がありませんから、潰瘍性の病変自体が、肝臓カタラーゼ低下に大きな意義を持つものではないと考えます。

小菅高之：肝ホモジェネート(遠心上清)は 0°C 放置により肝カタラーゼ活性度の増加を示し大体 6 時間位で最高になりその後は 3 日間位活性度に変化がない。

松田 清：小菅君に対する答：Catalase activity は 3 日位変化はございません。

15. カタラーゼ抑制性組織因子 (トキソホルモン と Kochsaft 因子)

遠藤英也, 杉村 隆, 小野哲生, 紺野邦夫

Catalase Depressing Tissue Factors (Toxohormone and Kochsaft Factor)

HIDEYA ENDO, TAKASHI SUGIMURA, TETSUO ONO,

KUNIO KONNO (Cancer Institute)

This paper appeared in full in Gann, vol. 46, p. 51, 1955.

16. Cholesterol を添加せる DAB 投与白鼠の肝 Catalase

活性度並びに Riboflavine 量について

市場邦通, 伊東信行, 板野龍光 (奈良県立医科大学病理学教室)

On the Catalase Activity and Riboflavine Level in the Liver of the Rats Fed p-Dimethylaminoazobenzene with Cholesterol Supplement.

KUNIMICHI ICHIBA, NOBUYUKI ITO, TATSUMITSU ITANO

DAB (Butter Yellow) 投与による発癌実験において白鼠肝の Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量が実験日数とともに減少することはすでに明らかとなっている。佐藤らは Laurin 酸エチルエステルを溶媒とした DAB 肝癌発生に際して Cholesterol を餌料に添加すると発癌が促進される成績を得た。今回われわれは DAB 発癌実験における肝組織の Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量が Cholesterol 添加により如何に影響されるかを追求した。

Catalase 活性度は中原らの報告に従い、Batteri-Stern装置を用い発生 O_2 ガス量で表した。Riboflavine の定量は藤田の Lumiflavine 蛍光法によった。 B_2 標準液は光電分光光度計を用いて調製した。測定は第 2, 4, 6, 10, 14, 18 の各週に各々 2~8 匹を出血致死せしめ行った。体重 170g 前後の雑系大黒鼠を雌雄ほぼ同数使用した。飼料は精白米粉末に食塩 5g, ビタミン B_1 10g を加え 1kg とし、肝油を 1 匹につき週 1 滴の割合に投与し、魚粉、野菜の少量を 4~5 日に回投与した。これら基本食 1kg に対して Laurin 酸エチルエステル (L) は 20cc, DAB は 0.6g, Cholesterol は 2g の割合に混じた。動物は A 群: L+DA B, A' 群: L, B 群: L+DAB+Cholesterol, B' 群: L+Cholesterol の 4 群とした。

第1表 カタラーゼ活性度並びにリボフラビン量の実験日数による変動 (実験群)

週	A				B			
	例	数	カタラーゼ (O_2 CC)	B_2 (γ/g)	例	数	カタラーゼ (O_2 CC)	B_2 (γ/g)
2		4	6.9	14.5		8	5.4	13.9
4		3	4.8	13.5		3	4.1	10.2
6		3	3.4	10.9		3	2.9	10.1
10		5	4.1	10.1		5	3.6	9.6
14		5	3.2	11.9		5	2.6	8.9
18		5	3.7	8.9		5	2.0	8.3

実験日数による各群の Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量の変動は第 1 表に示す。なお A, B 群についての Catalase 活性度は例数少いため省略し Riboflavine 量のみを第 2 表に示す。次に A, B 群を肝の肉眼的変化に従って、肉眼的正常、表面顆粒状、表面一部硬

第 2 表 リボフラビン量の実験日数による変動 (対照群)

群	週	2	4	6	10	14	18
A'		19.3	19.9	18.5	19.6	20.3	19.5
B'		16.4	18.2	16.2	19.7	20.4	19.8

変状、全面硬変状の 4 段階に分ち、A', B' 群の平均値を各々の対照とした場合の Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量の変動は第 3 表の如くである。肝指数についての AB 群の関係は第 4 表の如くである。

第 3 表 カタラーゼ活性度並びにリボフラビン量の肝肉眼的変化による変動 (実験群)

肉眼所見		A			B		
		例 数	カタラーゼ (O ₂ CC)	B ₂ (γ/g)	例 数	カタラーゼ (O ₂ CC)	B ₂ (γ/g)
実験群	表面平滑	12	5.1	13.5	15	4.7	12.2
	表面顆粒状	3	3.5	11.0	2	2.6	10.9
	一部硬変状	5	3.3	10.1	5	3.2	9.4
	全面硬変状	5	3.2	8.0	7	2.3	7.7
対照群		20	7.1	19.6	21	6.7	18.5

以上の成績より Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量の減少程度は若干の時期的遅延はあるが従来の報告と概ね一致した。遅延を来したのは溶媒として Laurin 酸エチルニステルを使用したためと考えられる。Catalase 活性度と Riboflavine 量は一般に平行して減少している。第 2 週においてすでに減少を来し、18 週ではいずれも約 $\frac{1}{2}$ に低下している。Cholesterol 添加群は非添加群に比し Catalase 活性度および Riboflavine 量ともに減少傾向が強く、第 2 週においてすでに Cholesterol 添加群と非添加群の間には若干の差が現われる。次に肉眼的所見により 5 段階に分けて観察すると、各段階において Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量ともに平行して減少する傾向にあり、全面硬変状のものではない

第 4 表 実験日数による肝指数の変動

群	週	2	4	5	10	14	18
A		4.7	4.9	4.8	6.0	6.6	7.0
B		4.7	5.6	4.7	5.9	6.5	8.4

ずれも¹⁾以下の値を示す。Cholesterol 添加群と非添加群の間に内眼的および組織学的に差の認められない時期においても、添加群における Catalase 活性度および Riboflavine 量は若干の減少傾向がある。また間質の増殖に先だって Catalase 活性度ならびに Riboflavine 量の減少が現われる。なお肝指数の変化には両群の間に差を認めない。また DAB 非投与の A', B' 群の間には Cholesterol 投与群に比し非投与群における方が肝の Riboflavine 量の回復が早い傾向にあることは注目すべきことであろう。

上述の成績は Cholesterol 添加が DAB 肝癌発生に対し促進的となす成績を肯定し得てであろう。

17. Ehrlich 腹水癌廿日鼠の肝カタラーゼ並びに癌患者腹水より 製したるトキソホルモンの研究. トキソホルモンの作用機転

宮嶋 碩次 (癌研究会附属病院内科)

Studies on the Liver Catalase of Mice Bearing Ehrlich's Ascites Carcinoma. The Mechanism of Toxohormone Effect.

SEKIJI MIYAJIMA

肝カタラーゼ活性度 (L. C. A.) の測定は Batteli-Stern の Apparat による Gasometrie によった。正常マウスの L.C.A. を季節的に観察すると晩夏より初秋にかけて最も高く冬は著しく低下し秋はその中間にあることを知る。しかし長短の期間をもって安定期と不安定期が交代し時に安定期の中で突然急激な上昇または下降を起してその状態で暫時推移する突変期ともいべき時期がある。なおマウスの L.C.A. は季節的な影響以外に気象状態 (気温, 晴雨, 風, 湿度等) の急変によって容易に影響を受けるらしいことを経験的に知った。同じ日に同じ条件下で測定すると正常マウス L.C.A. は著しい差を示さないことを 11 例について確かめた。その最大の幅は約 40% であった。また正常マウスの季節的また気象的変動に伴いある処置を施されたマウスの L.C.A. はどのように変化するかを記録の中から at random に選んで観察すると対照値の変動に連れて、類似の処置をうけたマウスの L.C.A. も並行的に変化することを認めた。以上の見地から一定の処置を施したマウスの L.C.A. の変化を比較するのに同じ日に実施した対照マウスの L.C.A. に対する百分率をもってし、この際対照値の幅を考慮して 59.3% 以下を陽性 (+) とし 185.5% 以上を陰性 (-) その間にあるものは実

は陽性なのかもしれないしあるいは反対に陰性なのかもしれない判定を保留すべきものという意味で(±)とした。

Ehrlich 腹水癌を健康マウスの腹腔内に移植し 24 時間目以下 14 日目までの L.C.A. の変化を追求した結果第 1 日目に高い値を示したものは次第に漸減し 6 日目には完全に正常値以下を示し以後 12 日目まで多少の動揺を示しつつ、 $1/10$ 以下に降下するに反し第 1 日目に低い値を示したマウスでは 3 日目まで上昇し以後先の例と同様に降下することを認めた。なお 9 日目以降において著明に高い値を示すマウス 4 匹を見たが、後に *in vitro* の実験でかかるマウスのありうべきことを推測せしめる結果を見た。Ehrlich 腹水癌腹水の上清を健康マウスの腹腔内に注射した時に起る L.C.A. の変化をいろいろな適用法といろいろな間隔についてしらべたが確実ではないが或る程度の低下を見ることができた。

トキソホルモン (T.H.) がカタラーゼの合成に必要な鉄を奪うという中原氏の実験を貧血治療薬鉄カルチンの皮下注射によって追試した結果、L.C.A. の低下が妨げられることを見たがなお腫瘍の存在による影響もまた皆無ではないことを知った。確実に診断された癌患者の腹水より中原氏の方法に従い T.H. を製してこれを健康マウスの腹腔内に 25mg 乃至 100mg (大多数は 50mg) 注射して 24 時間目の L.C.A. を検した所、46 例中 28 例は確実に低下を示し、16 例は(±)の間にあり 2 例のみ完全に陰性を示した。±の範疇にあった 16 例も 10 例は 100% 以下で (+) の可能性が多いと認められるものであった。この際腹水を除蛋白する時 pH を 3.4 以下に調節したものでは陽性例を得ず 6.0 附近の時も効果が低いように思われた。

健康マウスの肝を pH 6.8 の磷酸緩衝液で抽出した抽出液に T.H. を作用せしめ氷室放置 2 時間後の値を検したがほとんど全例に顕著な低下を認めた。この際 T.H. を加えない対照の抽出液のカタラーゼ活性度 (E.C.A.) は抽出液毎にその降下の度が異っておりその差は有意的であったから抽出液中にカタラーゼ能低下物質とカタラーゼ能保護物質が共存しその力の平衡関係が異なるためにカタラーゼ能の自然低下度が相違を来すのではないかと想像した。もしかかることがあるとすれば T.H. はこの両物質の平衡を破るように働くことによってカタラーゼ能の低下を来すのではないかと考えられる。

肝抽出液による *in vitro* の実験があたかもカタラーゼを直接破壊するかのようにも見える所から T.H. を血液カタラーゼに働かせてみた。健康人血液を蒸留水で 100 倍に稀釈したものの 2cc に T.H. 50mg を加えて氷室 2 時間放置後の C.A. を測定した所、C.A. は極めてわずかな低下を示す場合と却って上昇する場合とがあり決して肝抽出液に対する時のような顕著な下降を示さなかった。この際用いた T.H. はいずれも肝抽出液に対して著明な E.C.A. 降下作用を示したもののみである。従って T.H. がカタラーゼを直接破壊するものではないこ

と、カタラーゼが置かれている環境——カタラーゼ能保護物質とカタラーゼ能低下物質の力関係の平衡した——に作用してそれら両物質の一方を破壊するか一方に助力することによって C.A. の急激な降下を起すものと考えられる。血液カタラーゼ能 (B.C.A.) でわずかに減少せしめるか却って高める結果を起すのもそのおかれた環境が異なるためであろう。担痛動物の L. C.A. が減少するのに B.C.A. が不変なこともこの *in vitro* の実験と一致する。なお *in vitro* の実験中ただ一例において特異な結果を示したのを見た。それは肝抽出液に加えた時そのカタラーゼ能の自然降下を妨げるいは却って自然的に降下した C.A. を旧に復するよう働き抽出液によっては最初の値よりも高めるような結果を示した。そして人血液カタラーゼに対しては高めるような働きを持っていた。それで T.H. にも例外的に C.A. を高めるもののあることを知るがこれが C.A. を低めるものと同じものであるか異ったものであるかについては明らかでない。先に移植後 9 日目以降において L.C.A. の高まる Ehrlich 腹水癌マウスのあるのを見たがこの例外的な特異な T.H. の存在によって説明しようと思う。

T.H. の *in vitro* による検定試験は確実であり操作が簡単であり諸種の点に利益が多く推奨するに足るものと信じる。マウスの肝抽出液と人血液についての *in vitro* での実験によって生物体内には C.A. に対して保護的にまた抑制的に働く物質が共存しそれは臓器組織によって異った状態にあることを推測しうが、これが検索は病毒素の研究に一層の進展を齎すことと信じる。

(文部省科学研究費補助による)

附 議

小菅高之：私は昭和 27 年度日本消化機病学会において、悪性腫瘍患者胸腹水中の肝カタラーゼ減少性物質に関する研究と題して発表した。悪性腫瘍患者の胸腹水の上清をラッテ 5cc、マウス 2cc 腹腔内に注射し、肝カタラーゼ減少を惹起せしめた。対照患者材料ではなんらの影響を認めなかった。肝カタラーゼ活性度の減弱は注射後 24 時間で認められたが 2~3 日目最も著明であった。皮下 1 回 5cc 注射では無効であるが皮下 2 回 (計 10cc) で肝カタラーゼは減少した。胸腹水の上清を減圧加熱し、蛋白を凝固せしめた後熱湯水を加え、加熱抽出し、滲液を濃縮し、以下 Toxohormone 同様に処理し、アルコール沈澱 30mg で肝カタラーゼを減少せしめた。これを硫酸銅、塩酸処理し、有効量は 5mg となった。対照患者材料ではアルコール沈澱はよく得られるが、硫酸銅、塩酸処理により極めて微量の収量となった。癌患者例の場合、有効物質収量は原液の蛋白濃度に比例するようなものではなかった。吉田肉腫腹水上清および Brown-Pearce 家兔癌腹水上清についても同様所見を得た。

18. 腹水系腫瘍の濾紙電気泳動法による研究 (第 1 報)

安田龍夫, 丸山克巳, 長谷川悠紀夫, 三宮 裕, 秋山 勇

(大阪大学医学部第二病理学教室)

Filterpaper Electrophoretic Studies of Ascitic Tumors (1st Report)

TATSUO YASUDA, KATSUMI MARUYAMA, YUKIO HASEGAWA,

HIROSHI SANNOMIYA, ISAMU AKIYAMA

われわれは先に吉田肉腫および腹水肝癌を使用して白鼠背部皮下腫瘍を作り, その背部皮下腫瘍を切除することによって, その白鼠に抗腫瘍性を獲得せしめ得ることを発表したが, 今回吉田肉腫および腹水肝癌を用いて, 抗腫瘍性白鼠を作り, できた抗吉田肉腫および抗腹水肝癌白鼠にそれぞれ吉田肉腫および腹水肝癌腹水 0.2cc を腹腔内に注入し, 注入後 2 日目, 3 日目, 4 日目, 5 日目に心臓穿刺により採血, これが血清を得た。また正常白鼠血清を同様心臓穿刺により得て対照とする。かくして得た正常白鼠群, 抗吉田肉腫白鼠群, 抗腹水肝癌白鼠群の血清蛋白を濾紙電気泳動法によって比較実験したのでこれを報告する。

実験方法: 1) 濾紙電気泳動装置には, 東洋濾紙電気泳動装置 C 号。電流発生装置 II 号を使用した。2) 緩衝液にはペロナル, ソーダ塩酸緩衝液 pH=8.6 $\mu=0.05$ 3) 濾紙は

第 I 表 正 常 白 鼠 群

動物番号	性別	体 重	総蛋白量 g/dl	アルブミン %	グ ロ ブ リ ン			備 考
					α-グ %	β-グ %	γ-グ %	
N-1	♂	130	7.1	51.8	13.8	19.4	14.8	
N-2	♂	140	6.8	56.8	14.6	17.0	11.6	
N-3	♂	150	7.3	51.8	13.5	18.5	16.1	
N-4	♂	130	7.1	50.7	8.6	23.3	17.3	
N-5	♂	140	6.8	56.3	11.2	15.5	16.3	
N-6	♂	120	6.5	56.6	10.7	18.0	14.7	
N-7	♂	150	7.8	42.9	18.6	19.8	18.6	
N-8	♂	145	6.7	51.7	20.0	13.3	15.0	
N-9	♀	150	7.6	56.6	12.1	16.5	14.8	
N-10	♂	150	6.4	54.9	14.7	15.1	15.2	
N-11	♂	140	6.2	53.3	13.0	20.4	13.2	
			6.9	53.0	13.7	17.9	15.3	

東洋濾紙 No. 51 を使用。4) 試料には血清 0.02cc 使用。総蛋白量は日立蛋白計により測定す。5) 泳動条件は濾紙巾 1cm に対して 0.3mA の電流で 10 時間泳動 6) 染色法および定量法は泳動終了後濾紙を 100°C 10 分間乾燥、後染色は Amidospwarz 10B により Grassmann 原法に準じた。定量は夏目光度計により直接測定した。

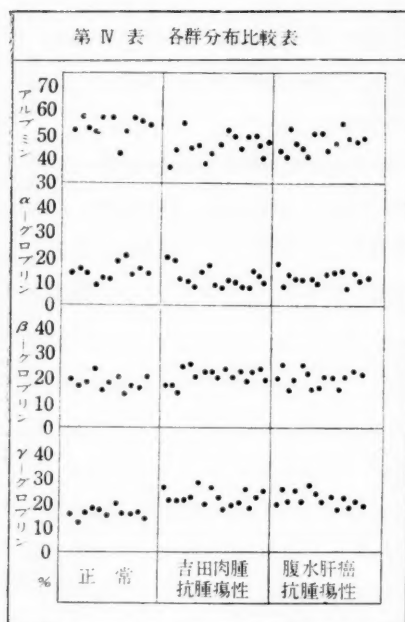
実験成績： 1) 正常白鼠群 11 匹についての成績は第 I 表の如くである。最下段は平均。これにより見るとアルブミンは 56.8~42.9, α -グロブリンは 20.0~8.6, β -グロブリンは 23.3~13.3, γ -グロブリンは 18.6~11.6 で分布状態は IV 表の如し。2) 吉田肉腫抗腫瘍性群 16 匹についての成績は第 II 表の如くである。最下段は平均値。これによると吉田肉腫腹

第 II 表 吉田肉腫抗腫瘍性群

動物番号	性別	体重	腹水注入 後採血迄 の日数	総蛋白量 g/dl	アルブミン %	グロブリン		
						α -グ %	β -グ %	γ -グ %
Y-1	♂	160	3	6.8	36.4	19.8	17.5	26.3
Y-2	♀	130	4	7.2	43.4	18.1	17.3	21.1
Y-4	♀	150	2	6.9	54.8	11.0	14.2	20.2
Y-7	♀	140	2	7.0	44.6	9.8	25.4	20.2
Y-9	♀	140	2	6.6	45.2	7.8	26.0	21.0
Y-10	♀	140	3	7.8	37.6	13.2	20.9	28.1
Y-11	♀	145	5	7.2	42.2	15.5	22.4	19.8
Y-12	♀	135	5	7.4	44.6	8.4	22.2	25.6
Y-13	♀	145	4	6.5	50.7	6.9	20.2	22.1
Y-14	♀	140	3	7.2	48.2	9.9	24.0	17.8
Y-15	♀	140	2	7.6	44.7	9.5	20.0	18.6
Y-17	♀	130	2	7.4	49.6	7.8	22.7	19.9
Y-19	♀	140	4	6.9	48.5	6.7	19.0	25.8
Y-21	♂	130	4	7.0	45.3	13.8	22.9	18.0
Y-23	♀	150	3	7.2	40.8	12.1	24.7	22.4
Y-25	♀	140	2	7.0	47.3	9.7	18.4	24.6
				7.1	45.3	11.3	21.1	22.0

水 0.2cc 注入後採血までの日数による各分層の著明な差は認められないようである。3) 腹水肝癌抗腫瘍性群 14 匹の成績は第 III 表の如くである。腹水肝癌抗腫瘍性群においても腹水 0.2cc 注入後採血までの日数による各分層値に差は見られなかった。4) 次に以上 I, II, III

第 IV 表 各群分布比較表



表の各群の分布比較表は IV 表の如くである。

結論：以上の実験成績より見るにアルブミンは正常群に比し、吉田肉腫抗腫瘍性群、腹水肝癌抗腫瘍性群はやや減少し、平均値による順は正常群 > 抗腹水肝癌群 > 抗吉田肉腫群であった。α-グロブリンにおいては三群の間に著明な差は見られなかった。β-グロブリンにおいては正常群に比し抗腫瘍性群に増加の傾向が見られ順序を平均値で見ると正常群 < 抗腹水肝癌群 < 抗吉田肉腫群であった。γ-グロブリンにおいては正常群に比し、抗腫瘍性群に増加が見られ、平均値における順序は 正常群 < 抗腹水肝癌群 < 抗吉田肉腫群であった。以上の実験成績より抗腫瘍性白鼠には、γ-グロブリン、β-グロブリンの増加傾向が見られ、抗体産生に何らか

の関連があるのではないと思われるが、この問題についてはさらに今後検討するつもりである。

第 III 表 腹水肝癌抗腫瘍性群

動物番号	性別	体重	腹水注入後採血迄の日数	総蛋白量 g/dl	アルブミン %	グロブリン		
						α-グ %	β-グ %	γ-グ %
K-1	♂	130	3	7.3	42.6	18.2	20.2	19.1
K-5	♀	170	3	7.6	40.6	7.6	26.0	25.8
K-6	♀	160	2	7.2	52.3	12.0	15.4	20.2
K-7	♀	135	2	7.3	45.6	10.3	19.1	24.9
K-11	♀	150	4	7.1	44.1	10.2	25.3	20.3
K-13	♀	160	2	7.0	40.3	10.6	22.1	27.0
K-17	♀	140	5	7.1	50.2	9.5	16.0	24.2
K-18	♀	140	2	7.8	50.1	12.1	17.1	20.6
K-20	♀	145	5	6.7	43.4	13.3	20.7	22.5
K-21	♀	135	5	7.0	46.9	14.7	20.6	17.8

K-22	♀	145	5	6.8	54.3	7.0	16.7	22.0
K-23	♀	145	2	7.0	45.5	10.7	23.5	20.3
K-24	♀	150	4	6.9	48.2	11.0	22.3	18.5
K-25	♀	160	3	7.2	48.2	13.0	20.7	18.1
				7.1	46.5	11.5	20.4	21.5

19. 癌患者血清蛋白の研究

藤岡小太郎 (癌研究所)

Studies on the Serum Protein in Patients with Malignant Tumor.

KOTARO WARABIOKA

悪性腫瘍の発生機構に関しては今日といえどもまだ全く不明であるが、如何なる原因にもせよすでに発生した悪性腫瘍は自律的な発育を行いかつ毒物を産生して極めて短時日のうちに個体を死に到らしめる。一方良性腫瘍といえども自律的に発育を行い得るものではあるが一般にその発育速度たるや悪性腫瘍のそれに較べて極めて遅くかつ毒物の産生についてもその事実を証明することは一般に困難であり、従って長期間かかって発育した大なる腫瘍塊の機械的障害による機能障害等により死に到ることはあっても、毒物産生による急速な中毒死の如きは一般には考えにくい。

悪性腫瘍における悪液質は悪性腫瘍の産生する種々の毒物の **systemic effects** の総合として現われるものと考えられるが、そのうち血清蛋白質量の変化はこれら蛋白質が個体の栄養維持に重大な意義を有するが故に悪液質の発現との関連において極めて興味ある問題である。相当進行した悪性腫瘍患者においては一般に血清総蛋白質量は減少するものと考えられ、これは主としてアルブミンの著明な減少と α グロブリンの一部増加に基因するものと見做されている。またこれらの血清蛋白の熱凝固性の低下の現象と、その発現条件等についても種々の方法で調べられている。

この癌患者血清蛋白質量の減少、熱凝固性の低下およびこれらの現象の発現因子に関連した研究を行った。

材料および実験方法には、健康者および癌研究所附属病院に入院または来院せる患者 (癌患者およびその他の疾患々者)、無処置ラットおよび悪性腫瘍ラット (チスチセルクス肉腫、ローゼミン B 肉腫、吉田肉腫) より得たる血清総蛋白質量を日立蛋白計にて測定し、また最も簡便

な方法として津田、奥島氏等の行った如く、血清に同量の蒸留水を加え沸騰湯浴中にて 20 分後の凝固性を調べた。さらに悪性腫瘍（人および動物腫瘍）、胃痛胃液および対照として兎肝臓（極めて軽度の肝硬変がみられた）よりエタノール沈殿（第 2 表註 2 参照）により得た各分層を蒸留水（または生理的食塩水）2 乃至 4cc に溶解したものを兎（体重 2 乃至 3 斤）静脈に注射し、耳静脈より得た血清総蛋白量を日立蛋白計にて測定し、注射前のそれと比較し減少率を算定した。

実験結果は第 1 表、第 2 表にまとめて記載した。健康者、痛患者その他の疾患々者および無処置ラッテ、腫瘍ラッテの血清総蛋白量および熱凝固性の相違については第 1 表に示した。すなわち健康人においては総て 5 分以内にて完全に凝固した。胃痛においては 20 分後に到るも全く凝固しないものが多い。その他の痛および胃、十二指腸潰瘍においては凝固性の低下せるものが多い。その他の疾患においては 20 分後においては完全に凝固するものが多い。ラッ

第 1 表

正常（人およびラッテ）、腫瘍患者（およびラッテ）およびその他の疾患々者の血清蛋白量およびその凝固性の変化率

	血清蛋白平均値 (最少—最大) (健康値に対する減少率) g/dl	完全非凝固例 ¹⁾ 例数/総数 (百分率)	不完全凝固例 ²⁾ 例数/総数 (百分率)	完全凝固例 ³⁾ 例数/総数 (百分率)
健康人	7.8(6.7—9.5)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	12/12 (100%)
胃痛	6.8(5.6—10.4) (—17.3%)	27/59 (45.8%)	20/59 (33.9%)	12/59 (20.2%)
その他の痛 ²⁾	7.6(5.7—10.7) (—2.5%)	7/33 (21.2%)	6/33 (18.2%)	20/33 (60.6%)
胃、十二指腸潰瘍	7.3(5.3—9.4) (—6.4%)	6/44 (13.6%)	9/44 (20.4%)	29/44 (66.0%)
その他の疾患 ³⁾	7.4(6.0—9.1) (—5.1%)	0/13 (0%)	1/13 (7.7%)	12/13 (92.3%)
正常ラッテ	7.3(6.0—8.3)	3/35 (8.6%)	9/35 (25.7%)	23/35 (65.7%)
腫瘍ラッテ ⁷⁾	6.3(4.9—9.8) (—13.7%)	23/36 (63.9%)	11/36 (30.6%)	2/36 (5.5%)

- 註 1. 凝固状態は湯浴（沸騰）中にて 20 分後の状態による
 2. その他の痛（直腸痛 7, 小腸痛 3, 食道痛 9, 子宮痛 6, 乳房 1, 肺痛 1, 縦隔洞腫瘍 1, 腎痛 1, 膝痛 1）
 3. その他の疾患（胃腸炎, 胃酸過多, 肝炎, 胆嚢炎, 腸結核, アメーバ赤痢, 十二指腸虫病, 常習便秘等）
 4. 内容が全く流動性にして、凝固しないもの
 5. 内容が半透明やや流動性を残した船状を呈し試験管を倒立させる際管底を離れて内容が流下してくる場合
 6. 内容が完全に凝固して、試験管を倒立しても内容が管底より離れぬ場合、軽く指先にてはじいても離れない
 7. 腫瘍ラッテ（チヌチセルクス肉腫 8 例, ローダミン B 肉腫 22 例, 吉田肉腫 13 例）

第2表 対照兔肝、ラッタおよび人悪性腫瘍および人胃癌胃腸液エタノール分解の免血清蛋白におよぼす影響

材料	注射法	日時	注射前	4時間	1日	2日	3日	5日	7日	備考
対照兔肝	20倍分層 I	静注	7.4	6.9 (-6.7%)	6.9 (-6.7%)	6.7 (-9.4%)	6.9 (-6.7%)			新鮮肝 50g 相当
同	上 II	皮下注	7.5	7.6 (+1.3%)	7.2 (-4.0%)	7.4 (-1.3%)	7.7 (+2.7%)			同上
人	15倍分層 III	静注	7.8	6.7 (-14.1%)	6.6 (-15.4%)	7.0 (-10.2%)		7.8 (0%)		
	10倍分層 IV	"	7.4	6.0 (-18.9%)	6.0 (-18.9%)	6.4 (-13.5%)	6.6 (-10.8%)		6.8 (-8.1%)	
	同 上 V	"	7.8	6.8 (-12.8%)	6.6 (-15.4%)			7.1 (-9.0%)		
	1ヵ月後同上	"	6.6	6.6 (0%)	6.6 (0%)	6.4 (-3.1%)	6.4 (-3.1%)	6.7 (-2.9%)		
5倍分層 VI	"	6.8	6.2 (-8.8%)	6.1 (-10.1%)	6.2 (-8.8%)					
1ヵ月後同上	"	6.4	6.4 (0%)				6.7 (+4.7%)			
3倍分層	"	7.0	7.0 (0%)	7.0 (0%)						
2倍分層	腹腔内注	7.0	7.0 (0%)							
エーデルリッヒ脱血清 20倍分層 VII	静注	7.0	7.0 (-5.7%)	6.6 (-8.5%)	6.4 (-8.5%)		7.0 (0%)			アセトン乾燥材料 7g より
吉田肉腫 10倍分層 VIII	"	7.0	7.0 (-8.5%)							凍結乾燥材料 5g より
同上 2倍分層 100mg	"	7.0	7.0 (0%)							
胃癌胃液 20倍分層 IX	"	7.4	7.4 (-27.1%)	5.4 (-17.6%)	6.1 (-17.6%)		6.0 (-18.9%)		7.0 (-5.4%)	

注 1. 血清蛋白量は日立蛋白計による読み g/dl

2. 材料はいずれも大瓶のアセトンまたは凍結により乾燥したもの、約3倍量の蒸溜水にて湯浴(沸騰)にて抽出し、無水アルコールを同量、2,3,5,10,15および20倍量加えて生じた沈澱を乾燥後蒸溜水2ないし4ccに溶解注射す。(一部生理的食塩水によったものあり)ただし胃癌胃液は約15%の蒸溜水を加えて湯浴にて抽出遠心沈降につき同様処理

3. 人悪性腫瘍材料は、胃癌およびその腹膜転移、乳癌、小腸癌、喉頭癌肝転移、胆管癌等のアセトン乾燥材料 180g を材料とす

テにおいても大体において同じ傾向を認めるが、健康と思われるものに、健康人に比しやや熱凝固性の低下が見られる。胃痛患者はその他の痛患者に比較して血清蛋白の減少も熱凝固性の低下も著しい。血清蛋白減少および熱凝固性の低下はもちろん痛に特有でもなく従って痛の特異的診断法としては役には立たないが、少くとも胃痛および手術を要する程度の胃潰瘍に関しては診断の参考にはなるものと考えられる。

次に血清蛋白減少因子に関する成績は第2表に示した。すなわち悪性腫瘍組織、胃痛胃液および対照兔肝（極めて軽度の肝硬変あり）よりのエタノール分屑のうち、10倍、15倍、20倍量エタノールによる沈澱分屑には兎静脈内に注射して、血清蛋白濃度を低下せしめる物質があると考えられる。なお前記人痛組織10倍沈澱分屑の針葉状結晶は3mgでも有効であった。これらの分屑はニンヒドリン、モリーッシュ反応陽性、ビウレット反応もわずかに陽性であった。1ヵ月後における試験においてはその作用が認められなかった。胃痛胃液からのものが特に作用が強かった。対照兔肝よりの20倍沈澱分屑および人悪性腫瘍5倍沈澱分屑も軽度の血清蛋白濃度の低下を来すが、前者の皮下注射法によっては変化は比較的少なかった。

まだ例数がわずかで今後充分に検討を要するが、ここに得られた実験事実から考え悪性腫瘍組織からは血清蛋白濃度を強く減少せしめる物質が産生されるものと考えられる。このものによる血清蛋白分屑の量的および質的の変動、痛患者低蛋白血症およびその熱凝固性の低下と如何なる関連を有するものであるか、また正常組織および痛以外の病的組織中のこれに相当する物質の存在の有無の検索等に関しては今後検討してみたい。

（文部省科学試験研究費補助による）

20. 肝癌生成物質投与ダイコクネズミの肝グルタミナー

ゼについて 春野勝彦, 岸 三二 (昭和医科大学生化学教室)

On the Liver Glutaminase Activity of Rats Fed with Carcinogens

KATSUHIKO HARUNO, SANJI KISHI

肝癌生成物質、4-dimethylaminoazobenzene (DAB) あるいは 2-acetylaminofluorene (AAF), を長期間ダイコクネズミに経口投与し、投与を中絶してなお正常食で長期間飼育をつづけてその肝性組織を材料に選んだ。また上記投与実験中の4—5週の動物の肝も用いた。対照は正常食ダイコクネズミの肝である。

グルタミナーゼ活性度は磷酸塩緩衝液の存在で基質 L-グルタミンが組織均質液によって分

解される遊離アンモニアを Archibald の方法にならって定量した。そして組織の新鮮量をよび乾燥量に対してそれぞれ算出して活性度の数値とした。

発癌剤のそれぞれが惹起した同じ程度の肝の病変でも活性度はやや趣を異にしている。DAB ネズミでは病変の度と活性度との関連性は明らかでないが病変肝はすべて高い。肝癌の活性度の高いことは乾燥量についてみた場合にいつそう顕著である。AAF ネズミの場合は乾燥量にもついた活性度をみれば病変肝は正常肝より高く、DAB ネズミの場合と全く同様である。注目すべきは AAF ネズミ肝の病変の軽度でもある場合に活性度が特に高いことである。このことは DAB ネズミではその傾向がみられたにすぎない。AAF ネズミ肝癌は DAB ネズミのそれとことなり活性度はさほど高くなかった。新鮮材料にもついた活性度からみると AAF ネズミの硬変肝をよび肝癌は正常値よりやや低くでている。発癌剤投与中でしかも病変の肉眼的にまだみとめられない時期の肝の活性度は DAB ネズミでは高い。しかし AAF ネズミでは正常値よりかなり低い。AAF は同じ肝癌生成物質でも肝グルタミナーゼに毒作用があるものと考えられる。著者等のすでに報告した他のアミダーゼ例えばアスパラギナーゼとは本質的に相異している。

(文部省科学研究費補助による)

21. 肝癌生成過程におけるダイコクネズミの肝コリン オキシダーゼについて 岸 三二, 浅野文一, 佐藤永雄

On the Liver Choline Oxidase in the Course of Liver Cancer Production of Rats

SANJI KISHI, BUN-ICHI ASANO, TSUNEO SATO

(Department of Biochemistry, Showa Medical School)

This paper was published in full in Gann, Vol. 46; No. 1, p. 41, March, 1955.

(文部省科学研究費による)

22. 肝癌生成物質投与ダイコクネズミ肝の脂肪酸アミド脱

アミノ酵素について 浅野文一, 春野勝彦, 佐藤永雄, 岸 三二

Desaminase Action on Fatty Acid Amides in Livers of Rats Fed with Hepatic Carcinogens

BUN-ICHI ASANO, KATSUHIKO HARUNO, TSUNEO SATO,
SANJI KISHI (Department of Biochemistry, Showa Medical School)

This paper was published in full in Gann, Vol. 46; No. 1, p. 33, March, 1955.

(文部省科学研究費による)

23. 発癌過程における癌原性物質と生体蛋白との結合に

関する研究 田頭勇作, 中島操, 天野重安 (京大病院)

Studies on the Conjugation of the Tissue Protein with the Carcinogens in Experimental Carcinogenesis.

YUSAKU TAGASHIRA, MISAO NAKAJIMA, SHIGEYASU AMANO

癌原性炭化水素ならびにアゾ色素が生体内で特殊な蛋白と化学結合を行うことによって発癌がイニシエートされるということは、今日汎く支持せられている。しかしその結合様式の詳細については現在までほとんど実験的証明がない。われわれは葡萄糖による発癌実験の経過中、たまたま SH 基抑制剤である沃度醋酸が癌原性物質として作用するという事を見出したが、これは一般に癌原性物質、ことに癌原性炭化水素の発癌に際して、発癌物質の生体 SH 基に対する作用が間接的証明によって注目を惹いている折柄興味深い事実と思われる。そこで以上の推論を確証するために、癌原性物質生体蛋白の結合に際して SH 基が介在していることを直接的に証明することが必要となった。われわれはまず最も研究の進んでいるアゾ色素系発癌剤を対象とし、該色素経口投与ラットの肝蛋白加水分解物について主としてペーパークロマトグラフを用いて追究し、ブタノールを溶媒として展開すれば Rf 0.9 附近に該結合色素が証明せられ、かつ一応その部には S を証明することができたが、その後従来から結合色素の定量に用いられているエタノール・エーテル抽出物中にはかなりの夾雑物を混入することを知り、醋酸エチル、塩酸、アミールアルコール等により数段の抽出精製を行ってその大部分を除去し得た。しかし現在の所結合色素の完全部分離には至っておらず目下実験続行中である。

24. 吉田肉腫白鼠甲状腺の I^{131} 摂取量について

坂口昭二 (大阪大学医学部第二病理学教室)

I^{131} Uptake of the Thyroid in Yoshida Sarcoma Rat.

SHOJI SAKAGUCHI

吉田肉腫白鼠における各種内分泌臓器の機能の変化ことに甲状腺との関係について、わが教室の宮本氏は甲状腺摘出、甲状腺剤投与によってその発育が全く影響されないことを述べた。今回私は吉田肉腫白鼠の甲状腺を移植後逐日屠殺して観察し、次いで肉腫そのものの甲状腺への影響に關しても考察を試みた。

実験材料および実験方法： 吉田肉腫を雌性白鼠の腹腔内および背部皮下に移植し Carrier-free の I^{131} を注射して一定時間後に屠殺し、甲状腺を摘出して重量を測り、左側甲状腺は Carnoy 固定の後に Mallory-azan 法でコロイド小体染色標本を作製し、右側は N. NaOH で加水分解して Hamolsky の方法で蛋白結合沃度と無機沃度に分割し β -線用 G-M 管で全沃度、蛋白結合沃度、無機沃度の計数を行った。左右甲状腺の I^{131} 摂取量の差は誤差範囲内であったので片側のみを計数に用いた。

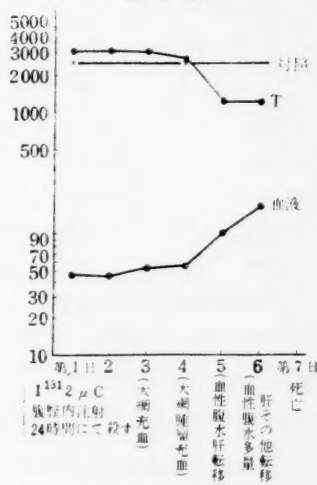
実験 (1) 腹腔内に移植しその後 6 日間に亘って逐日屠殺し、屠殺前 24 時間に $2\mu\text{c}$ を腹腔内に注射して血液 1cc および甲状腺の全沃度を計数し

て第 1 表に示す如く第 1 日、第 2 日、第 3 日において対照に比し著明に摂取量が多く第 5 日、第 6 日には血中濃度が高いにもかかわらず急激に減少するのを見た。

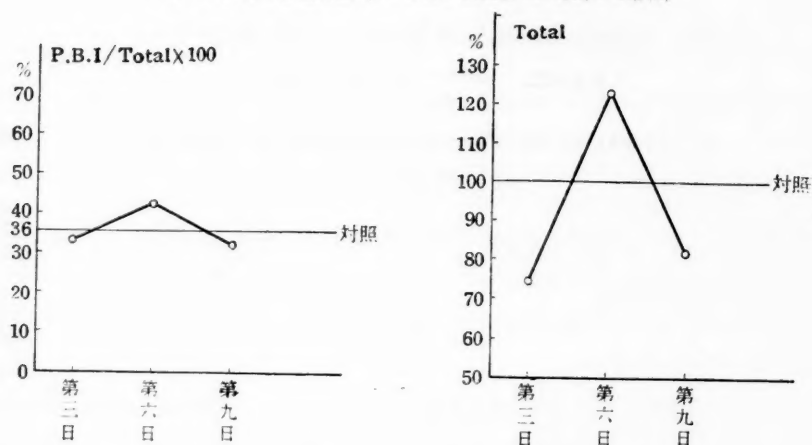
実験 (2) 背部皮下移植を施した後第 3 日、第 6 日、第 9 日に屠殺し屠殺前 24 時間に $1.5\mu\text{c}$ 皮下注射を行って各分割について計数を行い第 2 表の如く第 6 日目において摂取量が対照より 22% 増加し、蛋白結合沃度では前者より以上に増加を示した。実験 (1) では第 7 日目に残りの白鼠がすべて腫瘍死をしたがこの実験においては移植後 8, 9, 10 日目に亘ってすべて腫瘍死を遂げた。

実験 (3) 皮下腫瘍 1.5gr の水浸出液の $1/4$ 量当を皮下注射、正常白鼠筋肉の水浸出液を前者と同量皮下注射、生理的食塩水 1cc を皮下注射した 3 つの群に分けて、各群とも皮下注

第 1 表



第 2 表 皮下移植白鼠 (I^{131} 1.5 μ c 皮注後 24 時間にて屠殺)



第 3 表 エキス皮注と同時に I^{131} 1.0 μ c 腹腔内注射後 3 時間にて屠殺

	No.	体 重	血液 (1cc) カウント	Total カウント	T/St %	P.B.I. カウント	P.B./T %
腫瘍 エキ ス	1	100	178	11,925	24	4,384	37
	2	110	214	5,594	11	1,656	30
	3	110	182	8,502	17	2,637	31
	4	100	130	3,783	8	1,317	35
平均		105	176	5,960	12	1,870	33
筋 肉 エキ ス	5	95	173	6,363	13	2,573	40
	6	100	170	3,925	8	1,114	28
	7	105	220	8,146	17	2,993	37
平均		100	188	6,147	13	2,227	35
生	8	100	185	6,485	13	1,946	30
食	9	105	171	6,525	13	3,166	48
水	10	90	205	10,588	22	3,427	32
平均		98	187	7,866	16	2,846	37

St-Standard 1.0 μ c 49,230

射と同時に 1 μ c を腹腔内に注射して 3 時間後に屠殺し、第 3 表の如く各分割において一定の傾向を認め得なかった。

実験 (4) 実験群として移植 3 日目の吉田肉腫白鼠血清 1cc を皮下注射し、対照群として正常白鼠血清を同量皮下注射を行い同時に 2.6 μ c 腹腔内注射の後 3 時間にて屠殺を行った、その結果第 4 表の如く明瞭な差を示さなかった。

実験 (5) 腹腔内移植の甲状腺の組織像は移植中期において I^{131} 摂取量の増加に一致して

第 4 表

実験群：吉田肉腫白鼠血清 1cc と I^{131} 2.6 μ c 注射対照群：正常白鼠血清 1.0cc と I^{131} 2.6 μ c 注射

	No.	体 重 (g)	血液 (1cc) カウント	Total カウント	T/St. %	P.B.I カウント	P.B.I./T %
実 験 群	1	175	538	11,264	16	3,184	28
	2	165	312	10,248	14	3,918	38
	3	165	390	12,160	18	6,000	49
平均		168	413	11,224	16	4,368	38
対 照 群	4	150	526	14,736	22	6,304	43
	5	150	467	16,200	24	4,000	24
	6	130	255	9,800	14	2,936	30
平均		144	416	13,578	20	4,414	32

St=Standard 2.6 μ c 69,264

腺細胞の脊は高くなり核は円形で明るく大きくて細胞質に富み、腫胞側に多くのアニリン青に染るコロイド小体がありまたコロイド内コロイド小体も多く見られ明らかに機能の充進を思わせる。移植 6 日目頃にいたると腫瘍細胞の浸潤を認めるようになるが、浸潤しない腺上皮も萎縮し小体は消失する。

以上の実験成績は移植初期において甲状腺の明らかな変化を認め得なかったが中期には著明に機能の充進するのを認め末期には腫瘍転位を起して急激に減退するが重量の差を認めなかった。また腫瘍水浸出物には甲状腺機能に直接影響する物質を確め得なかった。また肉腫白鼠血清 1 cc では明らかな変化を与える向甲状腺性作用物質が含有されているとは思われない。故に中期の機能充進について下垂体その他の関連を検索したいと思う。

II. 討 論 会 (癌診断について)

Symposium (Concerning Cancer Diagnosis)

The following papers were presented which will be brought out in a book form by special arrangement with a publisher, not by the Japanese Cancer Association.

癌細胞の特殊性 (核学方面). 国立遺伝学研究所々員 吉 田 俊 秀
(Peculiarities of cancer cell (karyological aspects). T.H. Yosida)

病理組織学的診断	九大教授	今 井 巖
(Histo-pathological diagnosis		T. Imai)
免疫学的特殊性	北大教授	武 田 勝 男
(Immunological peculiarities		K. Takeda)
内科学的方面	東北大教授	黒 川 利 雄
(Internal medical aspects		T. Kurokawa)
外科学的方面	千葉大教授	中 山 恒 明
(Surgical aspects		T. Nakayama)
婦人科学的方面	癌研附属病院部長	増 淵 一 正
(Gynecological aspects		K. Masubuchi)

III. 癌反応, 診断 Cancer Reaction, Diagnosis

25. KIK 因子の化学性について

正宗 一, 杉本是孝, 川崎裕也

Chemical Nature of KIK Factor

HAJIME MASAMUNE, KORETAKA SUGIMOTO, HIROYA KAWASAKI
(Medico-chemical Institute, Tohoku University, Sendai)

Secretions of cancerous stomachs and cancerous ascitic fluids with primary seat in stomach or in liver were taken as materials and the anemia-inducing substances were isolated to establish the chemical nature of KIK-factor.

Preparation procedures. 1) Gastric juice was dialyzed, freed from trichloroacetic acid-precipitable components and fractionated with acetone. The precipitate obtained at the acetone concentration of 80-99% was further divided into two portions by saturation of its solution with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. The part that remained in solution will be referred to as **KIK I** and the other that precipitated as **KIK II**. 2) Ascitic fluids were treated in most cases as follows. It was dialyzed, and the centrifuged supernatant was concentrated to a thick solution and electro-dialyzed, whereby a bulky precipitate occurred. The centrifuged supernatant here was added with trichloroacetic acid to 2.5% and the mother fluid, dialyzed and concentrated, was precipitated with alcohol. Non-cancerous ascitic fluids due to liver cirrhosis were also fractionated in the same way. The substance separated from the cancerous ascitic fluids originating in stomach,

that from the cancerous ascitic fluids originating in liver and that from the non-cancerous ascitic fluids are named **KIK III**, **III'** and **III''** respectively.

Electrophoretic patterns. All the preparations from the different sources showed one single boundary after electrophoresis in either of an alkaline and an acidic buffer solution.

Qualitative tests. Molisch, biuret, Bial-Mejbaum and Osaki-Turumi (the direct as well as the indirect) resulted in positive in all the substances, excepting **I**, which gave almost negative biuret- and negative Bial-Mejbaum-reaction, being otherwise similar to the others. Paper chromatography of sugars showed that all contain chondrosamine, glucosamine, galactose, mannose and l-fucose, and **I** glucose besides. As to their amino acid chromatograms, **III**, **III'** and **III''** proved to resemble one another but diverged from **I** and **II** which also differed from each other on their side.

Quantitative analyses and optical rotation. As shown in Table 1, **III**, **III'** and **III''** analyzed similar, while **I** and **II** were larger and smaller respectively than

Table 1 Composition in per cent, $[\alpha]_D$ and 10 % Anemia-producing Dose of the Preparations.

	I	II	III	III'	III''
N	6.4	11.2	8.0	7.8	8.0
Hexosamines	20.0	5.7	11.0	11.8	11.0
Galactose	10.9	2.8	5.2	6.3	6.7
Mannose	10.5	2.9	5.7	7.0	6.3
Glucose	1.8				
L-Fucose	2.5	1.1	0.9	1.6	1.1
Ash	3.8	1.7	1.5	5.3	2.4
$[\alpha]_D$ ()	-63.4 (12° C)	-153.4 (12° C)	-42.9 (12° C)	-41.3 (14° C)	-51.1 ³ (14° C)
Dose (mg/kg)	<0.05	0.3	0.1	0.1	>5

the former substances in carbohydrate content. However, the equivalent ratios of the sugars in a substance almost did not differ from one substance to another. The presence of glucose in **I** possibly owes to contamination by a small amount of glycogen, although the iodine test for this resulted in negative.

Dose (mg per kg body weight of rabbit for producing 10 % anemia). The dose varied from one substance to another, **III** and **III'** excluded, as also shown in Table 1. It appears in general that the larger the carbohydrate content is, the stronger is the toxicity. The substance from the non-cancerous ascitic fluids is non-effective or much less effective than the corresponding substances from the cancerous ascitic fluids, despite the similarity in composition. It is

noteworthy here that it is more levorotatory than these, suggesting structural difference.

To add, III decreased distinctly in anemia-causing potency, when boiled with alcohol.

SUMMARY. 1) There occur many substances developing KIK reaction; 2) they belong to the class of glucidamins or mucopolysaccharides in so far as those isolated are concerned; 3) the toxicity increases with increase of carbohydrate content; 4) discussion is omitted in this abstract.

(厚生省科学研究費による)

附 議

岩鶴龍三：私共は永年にわたり KIK 反応について研究してきた。しかし KIK 因子の単離を企てたが未だ完全にいたっていない。本日は正宗教授等はこれを医化学的に純粋と考えられるものを単離せられしかもこれに3種あることを発見せられたことは誠に欣快にたえません。ただ一寸伺いたいことは胃癌の胃液内に含まれる第 I, または第 II の因子のどちらが主であったかということとその種のものを加水分解をせずにペーパークロマトグラフィーを行ったことがあれば承りたい。

正宗 一：言葉が足りなかったと思いますが、KIK 因子は3種あるというのではなく、いろいろあると申した訳です。第一の御質問の胃液中に I と II とどちらが主であるかという点は量的には大差ないと思いますが作用が I (Mucopolysaccharide のもの) がずっと強いですから、その意味からいえば I が主になります。次にこれらの単離したものは遊離のアミノ酸のスポットを示しませんでした。

26. 血清学的癌診断法

真柄正直, 片山 謙, 岡本俊美 (日本医大婦人科)

A Serological Test for Cancer

MASANAO MAGARA, SATOSHI KATAYAMA, TOSHIMI OKAMOTO

われわれは癌患者の血流中に癌抗原が存在することを実験的に証明した。さらにわれわれは癌物質と絨毛物質との間には抗原の共通性があることを発見した。この原理を癌診断に応用し、絨毛物質をもって他動物を免疫して得た抗絨毛血清を男子の血清をもって吸収したものを試験液とし、被検患者の血清にこの試験液を重ねて沈降反応を行った。その結果、現在癌患者 163 例で 74% が陽性、対照の非癌患者および健康人の 196 例では全例陰性である。従って適中率は 87% である。この他、この試験液をもって被検者に皮内反応を行ったところ、癌患者で 84% 陽性、非癌患者では 12% が陽性に出た。従ってこの場合の適中率 86% となる。以上の両試験方法を併用して判定すると、癌患者での陽性率は 92%、非癌患者の陽性率は 12% で、その適中率は 90% である。ミドルブルック、デュボス氏凝集反応を応用した試験成

績もほぼ同様であるが、多少劣るようである。この試験によって癌患者治療後の予後が判定できる。
(文部省科学試験研究費による)

附 議

武田勝男： 反応元として絨毛のみを使われたか他の臓器組織を用いられたか、腫瘍の発生個体にかかる免疫現象が成立するとなれば重大である。

真柄正道： 武田氏へのお答；2年前のアレルギー学会において本実験の基礎的実験の発表を行った時に武田教授は非常に興味ある実験だといわれた。動物実験癌と人体癌とは異なるもので、もし御希望があれば実際にお見せしてもよい。

27. 癌の一血清反応について

山 岸 一 一，黒河内三郎（日本医科大学第二医院外科）

A Serological Test for Cancer

KAZUHIITO YAMAGISHI, SABURO KUROKOCHI

われわれは第 13 回癌学会において、人癌組織より独自の抽出法によって分離した抗原物質の癌皮内反応についてその優れた特性を報告した。われわれの抽出法は抽出過程において有効物質の破壊をできるだけさけるために加熱等の処理を加えず蒸溜水室温浸出法によった。その後の皮内反応成績は癌患者 91 例中 88 例，96.7% の陽性率を示し，非癌患者 200 例中 9 例，4.5% の不合理的陽性率を示している。われわれは本皮内反応の本態を抗原抗体反応の前提のもとに研究しているが，この点に関しては疑義を持たれる者もあるのでわれわれは本皮内反応の本態を血清学的に根拠を求めたいと思い次の諸実験を行った。

1) 癌組織との共通性について：試験管内抗原性；癌組織をもつて家兎を免疫して得た免疫血清と癌組織浸出液との間には強度に沈降反応が認められる。またこの免疫血清と本皮内反応抗原との間にも同様に 1.600 倍まで沈降反応が認められた。しかし正常胃組織抗原との間では 200 倍まで陽性を呈したに過ぎない。また非免疫家兎血清と本皮内反応抗原との間には何等の反応も認められなかった。このことは癌組織と本皮内反応抗原との間に共通抗原の存在することを立証したものと考える。

2) 抗原性について：抗原物質を家兎の耳静脈に増量的に注射し，免疫血清を得て本物質に対する抗原性を検した。1% の本抗原物質と物質免疫血清との間に沈降反応を行ったが 32 倍まで陽性を示した。正常胃組織抗原では 2 倍まで陽性を呈したに過ぎない。しかし非免疫家兎血清間では陰性であった。ミドルブルック・ジュボス氏法に準拠して行った赤血球凝集反応では抗原物質と物質免疫血清間では 1.280 倍まで陽性を示し，対照としての正常胃組織抗原

は 20 倍まで陽性、非免疫家兎血清は陰性であった。補体結合反応では本抗原物質は 800 倍まで陽性を呈した。正常胃組織抗原では 50 倍まで陽性を示し、非免疫家兎血清では陰性であった。以上の如く本抗原物質は免疫原性を有し、物質免疫血清は抗原物質に対する沈降素物質、凝集素物質および補体結合性抗体を産生ししかもこの免疫反応は特異性であることが立証された。

3) 被動性感作について： Prausnitz-Kunstner 氏反応に準じて局所的被動性感作の有無を検討した。痛患者血清を健康者の前膊皮内に注射し、24 時間後同一注射部位に本皮内反応抗原を注射し、注射後 30 分より 4 時間に亘って反応発赤を観察した。対照として健康人血清を注射し、同様の操作を行った。成績は実施例数の 60% に陽性反応を認めた。以上 1)、2) および 3) の実験的成績は本皮内反応のアレルギー説に有力な一証を与えるものと考えられる。

痛患者血清に対する血清反応： われわれはさらに本皮内反応の本態追及の目的をもって痛患者血清に対し各種血清反応を試みた。松原・村田氏等は氏等の痛血清反応において抗原抽出過程のアルカリ処置の有無が抗原の特異性の強弱を左右するとのべておるところから、われわれも痛組織浸出の際 1% の割に苛性ソーダを添加して室温浸出を行い、さらに抗原抽出過程に多少の操作を加えて血清反応用抗原を調製し、この新抗原と皮内反応抗原の二者を用いて実施した。

赤血球凝集反応： ミドルブルック・ジュボス氏法に準拠して抗原物質で感作せる赤血球と痛患者血清との間に凝集反応を行った。成績は痛患者 25 例中陽性 19 例、陰性 6 例、陽性率 76% を示し、対照例 44 例中、陽性 2 例で陽性を呈したものは胃潰瘍 1 例、妊婦 1 例でその不合理的陽性率は 4.5% に過ぎない。なお本反応の凝集価は大部分のものが 320 倍以内であった。

補体結合反応： チトロン法に準拠して実施した。成績は痛患者 25 例中陽性 20 例、陰性 5 例でその陽性率は 80% を示し、対照群 40 例中陽性 2 例でその陽性率は 5% である。なお本抗原の補体結合価は極めて高く 200 倍～400 倍の抗補体性を示したが、本反応の補体結合価は 200 倍以内であった。

沈降反応： 皮内反応抗原、血清反応抗原をもって痛患者血清と重層法に従い沈降反応を行ったが、いずれもすべて陰性に終った。

以上の如く、赤血球凝集反応、補体結合反応は痛患者血清に対し特異反応を呈することが立証され、皮内反応においてしばしば陰性を呈する末期痛にも本反応は陽性を示した。しかし皮内反応抗原は血清反応抗原に比し、補体結合反応では特異性が劣るが、血球凝集反応では著明な差異は認められなかった。なお血球凝集反応では一定の稀釈血清に強い凝集現象を生じた

が、このことは本反応が試験管内抗原抗体反応であることが想像され、本皮内反応の抗原抗体反応説に有力な根拠を与えるものと考えられる。

附 議

武田勝男：胃癌免疫血清を胃癌組織あるいは正常人組織で吸収されて沈降反応を検査されしや。

松原正香：私は昭和 21 年癌組織あるいは絨毛膜絨毛から水溶性物質を抽出しこれにアルコールを加え沈澱する物質（主としてポリサカライドおよびポリペプチドよりなる）を皮内に注射して 4 時間目の反応を観察すると癌および妊娠を診断し得ることを報告した。これに引きつづき同物質と癌患者血清との間に補体結合反応の発現すること、O 型人赤血球を同物質をもって感作すると該感作赤血球は癌患者血清により特異的に凝集されることを報告した（松原、村田）只今演者の報告される成績はわれわれがすでに報告した諸成績に対する追試と見做さざるを得ない。またわれわれは癌抗原と絨毛膜絨毛抗原との間に共通抗原の存在することを証明しすでに報告した。（松原、石田）

佐藤義雄：1. 血球感作の方法 2. 判定では肉眼で行われたか。

黒河内三郎：No. 1) 武田教授への答。吸収して沈降反応は行わなかったが、癌組織抗原を抽出する方法と同一方法で抽出せる正常人胃組織で癌組織免疫血清に対し沈降反応を行い癌組織抗原との差を見ました。No. 2) 松原博士に対する答。松原反応抗原の抗原抽出法はその過程において加温浸出法を行っているが、われわれは抗原の抽出過程において抗原の破壊されることをできるだけ防ぐために加熱、強酸、強アルカリ等の処作を加えず、蒸留水で室温において浸出を行いその差異を見ております。この方法で行った抗原は、加熱浸出法、カルボール融解法、Boivin 法等に比べ多少異なるように思われます。またこの皮内反応に対し学者の一部は抗原をもって癌患者の抗体を探るという方法、すなわち、癌患者の自家癌に対してはたして感作されうるのであるかという疑義に対し、以上の如き実験を行ったのであって癌患者血清に対する血清反応もその一環に過ぎません。

No. 3) 佐藤先生に対する答。1) 生理的食塩水に溶解せる抗原を 5%, 4%, 3%, 2%, 1% と各種の濃度をもって、抗原 10cc に血球 0.1cc を加え 37°C で 2 時間感作した。抗原濃度が高い方が成績は良好であった。2) 凝集塊が非常に小さいので凝集鏡を使って判定した。

28. 血清ポーラログラフ癌反応の機序について

和田武雄、大原弘通、中島二郎、佐々木忠男、淡川舜平、鎌田 剛

(札幌医科大学)

On the Mechanism of the Polarographical Serum Test for Cancer

TAKEO WADA, HIROMITI OHARA, ZIRO NAKAZIMA,
TADAO SASAKI, SHUMPEI AWAKAWA, TAKESI KAMADA

癌診断として用いられるポーラログラフの本態は、最近いろいろな面で注目されているムコ蛋白と看做され、われわれも今まで、ポーラログラフ的、電気泳動的、化学的研究を綜合してそれを肯定する立場を取っているが、その産生母地に関しては確定されるにいたっていない。そこで今回は動物実験によって実験的に波波の上昇および下降を起さしめ、これの研究を行った。

【実験方法】 動物はウィスター系ラッテ 180 g 前後のものを、血清は頸静脈より採血分離した。ポーラログラフイーには従前通り血清のズルフォサリチル酸濾液を用いる濾液反応を行った。なお以下の実験はすべて対照との比較によるものである。

【実験成績】

I. ボ波上昇実験： 1) 瀉血貧血： ラッテに瀉血を行うと 5 時間目頃からボ波上昇の傾向が現われ、2, 3, 4 日頃では多少上昇の程度は不定であるが、11 日目でもなお明らかに波高の上昇を認める。化学的に血清ムコ蛋白の定量を行っても、ボ波と平行して上昇が認められる。この状態で吉田肉腫腹水を腹腔内に移植し、48 時間後にボ波を見ると、さらに上昇する。pH 4.5 の電気泳動像では、正常でも Alb 峯の陽性側に Mehl のいう M_1 M_2 に相当するのに見える peak 1, 2 が存在するが、肉腫接種後のものでは Alb 減少と、さらに人間では見られない 3, 4 の新たな peak が現われる。2) コロイド銀静注、1%, 2%, 3% コロイド銀 0.5cc/150g を静注し 24 時間後ボ波を検すると、その量に比例して波高の上昇を認める。これに肉腫を植えるとさらに波高は上昇するのが認められる。コロイド銀静注の電気泳動像は、前の肉腫の場合と本質的には同一であるが、これに肉腫を植えるとさらにその変化は著しい。

II. ボ波下降実験： 1) 四塩化炭素： オリーブ油に 40% に溶かした四塩化炭素 0.5cc を直接経口的に胃中に注入すると、文献と一致して明らかな肝障害の像を認める。投与後 2 日目、3 日目、4 日目のボ波の変化を見ると、対照に比して波高が下降する場合が多いが決定的なことはいえない。しかしこれに肉腫を植えても波高の上昇はないようである。2) コンムニン皮注： 0.1cc, 0.2cc, 0.3cc, 0.5cc/180g のコンムニンを皮注し、5 時間後のボ波を見ると、今度はその量に反比例して波高が下降するという現象を見出した。電気泳動的にも pH 8.0 では α -G のわずかな減少、pH 4.5 では先の 3, 4 の peak はもちろん出現しないのみならず、1, 2 の peak の減少を見る。次にコンムニン皮注後 5 時間目に肉腫を植え、前と全く同様 48 時間後の波高を見ると上昇が見られる。この際肉腫接種後コンムニン作用の消失を防ぐため、その間コンムニン連続皮注し、対照はコンムニン連続皮注せるものを用いた。

以上の成績から、瀉血でムコ蛋白が上昇するのはいわゆる易動蛋白（あるいは組織外液をも含めて）の血中移入として説明され、ボ波の干渉すなわちムコ蛋白の代謝面には RES 機能の関与が想像される。また肉腫では、肉腫組織そのものよりの産生が窺われ、肝機能が密接な関係を有する。しかしこの際 Alb 濃度がその根本をなしている可能性もあるとの推論を行った。

(文部省科学研究費による)

附 議

吉沢善作：CCl₄によるムコ蛋白量の低下は CCl₄による肝障害のためアルブミンやムコ蛋白の産生が阻害されるためではないだろうか。

平松照雄：(1) 数種条件下の家兔に癌浸出液を静注しポーラログラフ第 1 反応にて波高変化を検し、RES 充填、肝被護を行ったものに減少率が少なかった。(2) 蛋白変性について胃癌腫、および胃粘膜浸出液について滲液反応の変性、濃度、波高の関係を検し胃癌腫浸出液中には粘膜のそれと異った性質のある蛋白もあると考えられる結果を見た。

武田勝男：Polarograph は炎症でも反応が出るといわれているが実験的癌移植でも人体癌にでもほとんど必ず炎症反応が合併してくるから反応の判定には慎重を要する。血液白血球増加や、発熱は必ずしも炎症の判定にはならない。

横田良助：武田教授は移植癌(腫瘍)をその原発動物に接種吸収させても沈降反応は起らぬと考えた附議をなされたが 27, 28 番の報告では 100% 癌患者に沈降反応が起るといわれた。武田教授が附議し不思議に思い、両者の意見に差のあることは次のことが原因になっていると判断し得る。すなわち移植癌のよく育つものはその原発動物に接種して吸収させ得たと思った場合は癌が壊死した場合がほとんどで、生で吸収されないために免疫反応を起さないのであると判断される。何故ならば癌をその原発動物に接種吸収させ得た際にその癌の再接種に對し發育抑制作用が現われぬか、現われても一般に作用が少い。しかし一旦發育して(すなわち生のまま)吸収された際は再接種は絶対に發育しないこと、これが免疫力によるはずであることはその動物に肉腫は發育し得るものでこの作用は同一癌に最も強く作用しそれと組織像近い(種属的にも近い)癌に對してその近いものほど(個体、系統間発生的に近いものほど)比較的強く腫瘍發育抑制現象が現われかつこれの作用に平行の強度で沈降、補体結合反応が起ることが判るからである。

大原弘通：吉沢氏の質問に對する答：考按で述べましたように Mp 産生として肝が重要な役割を演ずるものではありませんが、特に悪性腫瘍等の場合に、肝性起源のみでは説明し切れないと考えております。

武田教授の質問に對する答：炎症性変化は他にテレピン油注入の実験をやっておりますが、血液像、体温の変化が炎症の場合では明らかに異なるので、この実験は炎症によるものでなしに肉腫接種による変化が第一義的に起っているのであらうと考えております。

29. 胃液による胃癌の鑑別診断

古江 尚, 山名卓爾 (癌研内科)

Differential Diagnosis of Gastric Cancer Using Gastric Juice.

HISASI FURUE, TAKUZI YAMANA.

本院の入院患者 346 例を対象に K.I.K. 反応、胃液の Paperchromatograph およびわれらの新胃癌反応すなわち胃液メタノール沈澱についての Ninhydrin 反応を施行した。346 例中胃癌 133 例、非胃癌 213 例で、従来胃癌に特長とされている無酸を基準にして判定した場合の適中率は 71.7% であった。

1) K.I.K. 反応。胃液はすべて 20cc を用い、早朝空腹時採取したものを岩鶴氏の新法によって処理し、家兎赤血球数の変動を追求した。その胃癌胃液注射後の減少は 2 日後が最も強い場合が多いので、われわれはその値をもとにして判定し、10% 以上の減少を陽性、5~

10% を疑陽性とした。その結果は第 1 表に示す通りで、169 例についての 適中率は 78.1% となる。胃癌 75 例中癌の大きさ径 5cm 以上のもの 55 例についてはその陽性率と癌の大きさとの間に一定の相関はみられなかったが、径 5cm 以下の 20 例については陽性 10 例 (50%) 疑陽性 3 例 (15%) であった。

第 1 表

K.I.K.-R.		陽	性	疑	陽	性	陰	性	計	適中率 %
胃	癌	56		8		11			75	74.7
非	胃 癌	11		7		76			94	80.9

2) 胃液メタノール沈渣の Paperchromatograph. 胃癌胃液中のいわゆる K.I.K. 因子は Polypeptide と考えられ、Paperchromatograph で一定のスポットが得られている。われわれは胃液メタノール沈渣についてブタノール 4, 水 2, 氷酢 1 の混合液を展開液として Paperchromatograph を行い 0.25% Ninhydrin の Acetone 溶液で発色せしめたところ、胃癌 14 例中 12 例に R.F. 0.33 附近 (0.30~0.36) に 1~5 個のスポットを認め得た。しかし非胃癌 12 例ではかかるスポットはいずれもみとめることができなかった。

3) 胃液メタノール沈渣についての Ninhydrin 反応。早朝空腹時採取した胃液の粘液、沈渣を除去したもの 4cc に倍量のメタノールを加え、その沈渣を 1~1.5cc の水にとき 0.25% Ninhydrin 溶液を数滴加え、100°C に 2 分間保つ。紫色に呈色したものを陽性と判定するのであるが、その着色の程度は区々であり、かすかに着色したものは弱陽性とした。186 例に本反応を施行し胃癌を鑑別した場合の適中率は第 2 表に示す通り 90.3% となった。

第 2 表

		陽	性	弱	陽	性	陰	性	計	適中率 %
胃	癌	53		3		8			64 例	87.5
非	胃 癌	6		4		112			122 例	91.8
									186 例	90.3

a) 胃癌胃液の本反応。生のままで行っても陽性を呈する。5% 三塩化醋酸沈渣は呈色しないが、その上澄のメタノール沈渣は呈色する。ただ単なるメタノール沈渣よりその程度が弱い。腫瘍の大きさと本反応との関係は第 3 表の通りで、その間に一定の関係はない。腫瘍の大きさ径 5cm 以下のもの 14 例中陰性は噴門部 4.0×5.5cm の粘膜癌、過酸の 1 例にすぎなかった。また癌潰瘍の有無乃至その大きさと本反応陽性率との間にも一定の関連は見出し難かった。ただ幽門狭窄のないかまたは軽度のもの 50 例中 46 例が陽性を示したに反し、その

高度のもの 14 例についてみると陽性 7 例, 弱陽性 3 例で適中率は 71.4% にすぎなかった。また浸潤型 44 例の適中率は 84.1% で, 限局型は 9 例とも陽性を示した。

第 3 表

ニヒドリン 反応	陽 性	弱 陽 性	陰 性	計	適中率 %
腫瘍の大きさ					
5cm 以下	13	0	1	14	92.9
5.1~7.5	15	0	3	18	83.3
7.6~10.0	7	1	0	8	100.0
10.0.0 cm 以上	4	0	2	6	66.7
切 除 不 能	14	2	2	18	88.9

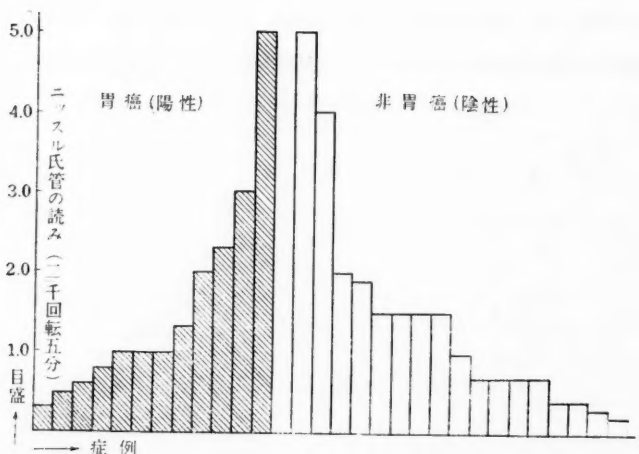
b) 非胃癌胃液の本反応。生では呈色することも多いが, メタノール沈渣にすると陰性となる。122 例中他臓器の癌が 4 例, 良性幽門狭窄症の 4 例が含まれ, いずれも陰性であった。非胃癌の陽性例は第 4 表に示す通り胆汁の混入したものが多かった。

第 4 表

ニヒドリン反応	陽 性	弱 陽 性	陰 性	適中率 %
胆汁の混入				
+	3	1	4	50.0
+	2	2	8	66.7
+	0	0	5	100.0
-	1	1	95	97.9

c) メタノール沈渣の量と本反応の陽性率との間には直接の関係はみとめられない。(第 1 図) 沈渣量はニッスル氏管により, 1 目盛を 1.0 とした。本反応を行うに当っては (1) 胃液はできるだけ早く処理する。(2) 幽門狭窄が強い場合前夜胃洗滌後胃内容を十分に吸引しておく。(3) 粘液および胆汁の混入をさける。

結論 (1) KIK 反応は胃癌鑑別に用いるが病巣が未だ小さい時期にはしばしば陰性を呈するので胃癌の早期鑑別診断にはやや難点があると考えられる。(2) 胃癌胃液の Paperchromatograph を行って, 単一ではないかも知れないが一定のスポットを認め得た。このスポットが K.I.K. 因子と速断はできないが, 他方該因子は単一な物質ではないかも知れない。(3) Ninhydrin 反応は操作が簡易で確度も高く, しかも早期胃癌の鑑別にも用いる。今後の胃癌反応の 1 つの方向を示すものと思う。



第1図 各症例の胃液メタノール沈澱量

附 議

岩鶴龍三： 只今の KIK 反応の御成績と胃液のペーパークロマトグラフィーによる御成績とは私共のすでに発表した成績とある程度一致していますので大へん 愉快に存じます。ただ最後の胃液にニンヒドリンを加える反応についてお伺いしたいのでありますがこの際の食餌とは関係はなかったでしょうか。

吉沢善作： 癌性胃液のメタノール沈澱がニンヒドリン反応について非癌性のものより著明に出ることは遊離アミノ基がより多く存在することを示します。この点陽性物質の化学的組成、構造等を追究されんことを望みます。

石館守三： ニンヒドリン反応はどのような意味で使用されたか。ニンヒドリン反応はポリペプチド、アミノ酸のみならず一般の単純のアミンにも反応する機構である。検体が一定の精製を経たものでないと意味がないように思う。

古江 尚、山名卓爾： (1) 胃癌、非胃癌患者とも、大体系まった病院給食を受けている。幽門狭窄のない限り食餌の影響はないと考える。しかも狭窄あるものは胃液採取前夜胃洗滌後、胃内容を吸引しておいた。(2) 胃癌胃液中には、非胃癌胃液と比較して、ニンヒドリン呈色反応を呈する物質が、少くとも量的に多い事実をのべたもので、その本態は今後の課題として究明するつもりである。なお精製という過程は確かに必要ではあるが、一方临床上簡易に使用しようという価値は減少するものと思う。

30. 癌の一新生物学的診断法について

井村棲梧, 青木幹雄, 藤島吉郎 (九大第三内科)

A New Biological Method for Diagnosis of Cancer

SEIGO IMURA, MIKIO AOKI, KICHIRO FUJISIMA

癌の生物学的診断法に関しては従来多数の研究があり, Roffo, A. H. (1930), 教室の酒井 (1939) らの研究もその一つである。われわれはセリエの適応症候群に関する実験を施行中, た

またま癌患者尿をマウスに注射するとマウスの脾臓の腫大することを見、これを利用して日常臨床診断に使用し得る癌反応を考案したので報告する。

1) 体重 13~16g の雄マウスを殺して、体重および脾臓の重量を測定して、 $\frac{\text{脾重量}}{\text{体重}} \times 1000$ (われわれはこれを脾係数と仮称する) の値を求めて見ると、36 匹中 1 例のみ 10 を示したが他はすべて 2~5 であった。

2) 次に健康者尿および非癌患者尿を 1cc 毎日 1 回マウスの背部皮下に 5 日間連続注射して後、マウスを殺して同様に脾係数を測定して見ても、脾係数は 5.9 以下である。

3) しかるに肝臓癌、肺臓癌等の患者の尿を同様にマウスの皮下に注射して脾係数を測定すると以上を示すものが多い。

4) そこでわれわれは癌診断術式ならびに判定基準を次のように設定した。1) 1 回の検査に、体重 13~16g の健康雄マウス 3 匹宛を使用する。2) なるべく新鮮尿 1cc ずつを 1 日 1 回宛、連続 5 日間マウスの背部皮下に注射する。3) 第 5 非癌患者の成績

回目の注射後 24 時間後にマウスを殺し、体重および脾重量を測定する。4) それによって脾係数を算出する。(註 脾係数 =

$\frac{\text{脾重量}}{\text{体重}} \times 1000$)

4) 判定: 脾係数の平均値を求めて、6.0 以上を癌反応陽性とし、5.9 以下を癌反応陰性とする。

5) 成績: 以上の術式および判定基準によって各種癌疾患および非癌疾患々々について本反応を行った成績は表の如くである。非癌患者は全部陰性を示した。ただ肝硬変症患者の場合にはその尿を 2~3 回注射後にマウスが死亡することが多いことが注意を惹いたが、本反応としては陰性の成績を示した。癌患者の場合にも、胃、腸、脾臓の癌の場合にはほとんど陰性を示した。しかるに肝臓癌、肺臓癌、胆

嚢癌、膀胱癌、縦隔腫瘍(肉腫)においては、極めて末期の重症肝臓癌の 2 例を除いてはすべて陽性であった。なお、本表に示した癌症例はほとんどすべて、その死後において病理解剖に附して診断を確め得たものである。本反応が陽性を示したマウスの脾臓の組織学的検索を行ったところ、白色脾髄の腫大、淋巴濾胞の縮小、網状細胞の腫大が認められた。

(結論) われわれのマウスに患者尿を注射して脾係数の増大を目標とする癌反応は、操作が簡単で日常手軽に臨床検査法として行うことができ、肝臓、胆嚢、肺臓等の癌に陽性率が高い。消化管および脾臓の癌、およびその他の疾患にてはほとんど陰性である。今後さらに症例を重ね、この反応の本態についても検索を進めたい。

癌 患 者 の 成 績

症例	診 断 名	脾 係 数	反応	症例	診 断 名	脾 係 数	反応
1	肝 臓 癌	6.4	+	15	胆 嚢 癌	7.2	+
2	"	9.3	+	16	"	8.0	+
3	"	8.0	+	17	膀 胱 癌	6.7	+
4	"	7.0	+	18	胃 癌	4.0	-
5	"	7.0	+	19	"	4.8	-
6	"	10.0	+	20	"	4.7	-
7	"	8.7	+	21	直 腸 癌	5.3	-
8	"	3.6	-	22	"	5.0	-
9	"	3.8	-	23	脾 臓 癌	5.0	-
10	肺 臓 癌	6.7	+	24	"	3.5	-
11	"	6.8	+	25	"	5.2	-
12	"	11.1	+	26	幽 門 癌	6.1	+
13	"	6.9	+	27	脾 臓 癌	7.2	+
14	縦 隔 肉 腫	6.8	+	28			

31. P^{32} による乳癌および子宮癌の診断

田淵 昭, 中田義正, 中村勝彦 (広島医科大学産婦人科)

Diagnosis of Breast and Uterus Cancers with P^{32}

AKIRA TABUCHI, YOSHIMASA NAKATA, KATSUHIKO NAKAMURA

Low-Beer は初めて P^{32} 静注による腫瘍の診断法を発表したがわれわれは主として乳癌および子宮癌の診断に P^{32} を応用し、研究を続けている。ここには今日までの知見の要点を中間報告する。

子宮癌患者は教室の入院患者を利用し、乳癌患者は本学上村外科教室の御援助を得、かつこれが対照は教室の入院患者について検索を実施した。

P^{32} は放射性第 2 燐酸ソーダ溶液 (pH 7.2) とし、これを 20% 葡萄糖溶液 20cc に加えて肘静脈から追跡子量を 4 乃至 8 μ c/kg として注入した。測定器は神戸工業製 S c-100 A型計数器を使用し、注射後 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間にそれぞれ c.p.m. を測定した。

I 乳癌の診断成績: 使用した G-M 管は神戸工業製 G-M 131 型で、皮膚面より 0.5 cm において乳癌患者の癌部と他側の対照部とを比較すると c.p.m. の増加率は第 1 表症例 1, 2, 3, 4 の如く明らかに癌部は対照に比し増加を示している。しかるに乳腺症および対照として

使用した子宮癌患者の 2 例では両側乳房の c.p.m. の比はほとんど等しかった。以上の結果より癌性変化を来せる組織部における P^{32} の摂取量は明らかに非癌部組織より大であり、その増加率は 25 乃至 225% を示している。

II 子宮癌の診断成績：使用した G-M 管は神戸工業製 G-M 793 型でこれに附属の増幅

第1表 乳 癌 の C. P. M. 増 加 率

症例 番号	年齢	追跡 子量	30分後	1時間 後	2時間 後	4時間 後	6時間 後	8時間 後	12時間 後	24時間 後	48時間 後	72時間 後	判 定	組 織 診 断
1	42	8 μ C/kg	90%	120%	120%	170%	210%	230%	150%	180%	—	—	+	右側乳癌
2	47	8 μ C/kg	120%	140%	130%	90%	90%	80%	130%	110%	110%	—	+	左側乳癌
3	50	8 μ C/kg	80%	110%	80%	80%	70%	90%	80%	90%	100%	—	+	左側乳癌
4	30	8 μ C/kg	50%	20%	30%	40%	30%	30%	40%	30%	20%	80%	+	右側乳癌 右側乳腺 症
5	31	4 μ C/kg	0%	0%	0%	0%	10%	0%	0%	0%	0%	—	—	—
6	51	4 μ C/kg	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	—	—
7	43	8 μ C/kg	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	—	—

注：10% 以下の増加率は測定誤差と認め四捨五入した。

器を挿入し、直接癌部の c.p.m. を測定し、健康部と思われる部を対照とした。その成績は第 2 表症例 1, 2, 3, 4, の如く癌性変化を来せる例では c.p.m. 増加率は 60 乃至 220% を示し、 P^{32} の癌組織内集積度は非癌組織に比し著明にしかも持続的に増加している。しかるに単純性腫部腫爛では 24 時間に 35% の増加を示しているが、その時間的経過は持続的な c.p.m. 増加を示していない。従って本診断法についても P^{32} の摂取量は癌部において著明であると認める。しかし本 G-M 管は長時間の使用により、あるいはこれが保持の際わずかな振動によっても c.p.m. が不安定となるので、その使用中特に細心の注意を要するは本 G-M 管の改良を待つとともに本法のいささか欠点とするところである。なお乳癌、子宮癌ともその診断に

第2表 子 宮 癌 部 の C. P. M. 増 加 率

症例 番号	年齢	追跡子量	1時間後	4時間後	12時間後	24時間後	48時間後	判 定	組 織 診 断
1	47	8 μ C/kg	160%	150%	160%	220%	120%	+	腫 部 癌
2	43	4 μ C/kg	140%	140%	150%	130%	—	+	腫 部 癌
3	51	4 μ C/kg	80%	60%	60%	60%	—	+	腫 部 癌
4	51	8 μ C/kg	80%	120%	50%	140%	120%	—	腫部癌術後再発
5	38	8 μ C/kg	10%	0%	10%	30%	—	+	単純性腫部腫爛

注：10% 以下の増加率は測定誤差と認め四捨五入した。

は病理組織学的検索をなし、本診断法の裏付を行った。

III 剔出標本による実験：さらにわれわれは剔出標本のうち子宮腔部癌、胃癌、子宮筋腫、子宮溜膿腫について標本より 0.5 cm における c.p.m. を測定したが、癌部においては明らかにその増加を認め、筋腫および結核性子宮内膜では増加を認めず、筋腫においてはむしろ低下

が窺れた。また円形細胞肉腫の一例では乳癌の診断法と同様にして **Tumor** の位置判定、転移の程度をも追求できることを確めた。これらの実験成績は剔出標本の各部分における組織の湿性灰化法による **c.p.m.** の成績とほぼ一致していた。また以上の剔出標本からのラヂオオートグラフにおいては癌部、円形細胞肉腫では著明な黒化を認め、浸潤のない上皮組織、筋肉あるいは転移のない淋巴腺では黒化は充分でない。ラヂオオートグラフについては現在行っている動物実験とともに詳細は後日に譲ることとする。

以上の如くわれわれは乳癌および子宮癌の診断に P^{32} を応用し、剔出標本からしても P^{32} の癌部における集積度の著明なことを認め、全例において副作用もないので、本診断法は臨床に上実用に供し得る診断法と考えここに報告した。しかしわれわれの検索上において癌の時期的分類よりすばいいわゆる可視癌乃至は偽可視癌の状態においては臨床的な価値があるように思えるが、早期癌の診断についてはなお今後の研究を要すると考える。

IV. 免疫 Immunity

32. 白鼠腹水腫瘍細胞の特異抗原性について

武田勝男, 吉尾久, 橋本利弘, 坂田義明, 小林博, 林下忠雄, 小笠原清行

Studies on the Stabilization of the Specific Antigenicity of Rat Ascites Tumors by Trichloroacetic Acid Treatment.

KATSUO TAKEDA, HISASHI YOSHIO, TOSHIHIRO HASHIMOTO,
YOSHIHARU SAKATA, HIROSHI KOBAYASHI,
TADAO HAYASHISHITA, KIYOYUKI OGASAWARA,

(Pathological Department, Hokkaido University School
of Medicine, Sapporo, Japan.)

As described in former reports, mice, cured from rat ascites tumor, demonstrate the resistance against the takes of tumors. This resistance consists of two kinds of antigenicity. One is species specific, common to all kinds of rat tumor and normal tissues of susceptible rat, showing resistance during a short time, and the other resistance acts specifically on the same type of tumor, used for prior treatment, for more than 200 days after natural healing. Moreover, mice, immunized with formoled tumor cells, inhibited only the takes of the same type of ascites tumors from 5th to 20th day after immunization. However,

cross-transplanting different types of tumors from the one used for prior treatment, resistance was not seen. The species specific antigenicity disappeared by this treatment. We are now carrying on the studies for the purpose of analysis of tumor type specific antigenicity and species specific antigenicity contained in these tumor cells. Tumors were treated with alcohol, carbolic acid, sodium nitrite and trichloroacetic acid, and then the mice were immunized with these materials and were examined by re- or cross-transplantation of tumor cells.

In this paper, the details about the trichloroacetic acid treatment is reported. Centrifuged tumor cells were mixed with 5% trichloroacetic acid solution in saline at the ratio of 1 to 10, stored under 5°C temperature, shaking sometimes, for 3-7 days. This mixture was centrifuged to separate supernatant and precipitate. Trichloroacetic acid was removed from precipitate as follows: 1) Washing method: Tumor cells were washed 5 times with saline to a pH 6.6-7.0 using centrifugation. 2) Neutralizing method: Precipitate was neutralized with 1% NaOH added dropwise. 3) Dialysing method: Precipitate was dialysed through cellophane under 5°C temperature.

Mice were immunized subcutaneously every third day with materials from washing method and neutralizing method (0.2 gr. \times 5 as precipitate). As for the materials from dialysis method, immunizing was done at one time, mixing with almina cream at the ratio 3 to 2 in dose of 1.0 cc (as tumor 0.6 cc).

Ascites tumors were re- and cross-implanted into the abdominal cavity of the mice, immunized with Yoshida sarcoma treated with 5% trichloroacetic acid by washing method at a definite time after immunizing. In the case of retransplantation of Yoshida sarcoma, tumor cells were not seen on next day from 10th till 25th day after immunization without any exception. On the contrary, cross-transplanted hepatoma (D. A. B. 7974 strain) was not inhibited, showing good proliferation just as in non-immune mice. On the other hand, mice, immunized with D. A. B. 7974 strain, treated in the same way, inhibited completely not only the take of the same strain hepatoma from 11th to over 35th day without any exception but also the take of A. A. T. 60-I strain hepatoma over 25th day. On the contrary, cross-implanted Yoshida sarcoma proliferated in normal course as in untreated mice. From the above mentioned results, it can be considered that the mice, immunized with antigen treated with trichloroacetic acid, inhibit the takes of tumor specifically used for immunization and the tumor of the same type and antigenicity was more effective than the ones with formol treatment.

In the case of immunization with Yoshida sarcoma precipitate prepared by the neutralizing method, both retransplanted Yoshida sarcoma and cross-transplanted

hepatoma (D. A. B. 7974 strain) proliferated nearly in normal course as in non-immune mice. Namely, both species specific antigenicity and tumor type specific antigenicity were here not recognized. This experiment suggests that both antigenicities were destroyed by employing neutralizing method. In the case immunized with dialyzed cells, re- or cross-implanted tumors proliferated as well as in non-immune mice, except some negative takes in the later stage after immunizing.

From the above mentioned results, it is concluded that tumor type specific antigenicity was distinguished immunopathologically from species specific antigenicity, using washed antigen treated with trichloroacetic acid, as well as with formoled one. Moreover, by this treatment tumor type specific antigenicity was more surely preserved than by formol treatment. On the other hand species specific antigenicity disappeared more completely by this treatment. Further it was demonstrated that in the case of neutralizing method and dialysing method the antigenicity of tumor cell might be destroyed in process of treatment. Above mentioned facts show that tumor cell has two kinds of antigenicity; one is species specific antigenicity common to the normal and pathological tissues of rat and the other is tumor type specific antigenicity in each tumor type, and the latter is stable to treatment with formol and trichloroacetic acid.

(文部省科学研究費による)

附 議

後藤寿作：自然治癒は種属差によって生ずるゆえ免疫現象というは妥当でない。

武田勝男：何故に種属差によって自然治癒が起るかというにその系統的ずれに対して免疫が発生するためである。

後藤寿作：われわれは昭和4年以来約10年間にわたってマウス腫瘍の移植上の諸問題を追究ししばしば本学会に発表してきました。その内容をここに悉しく申上げる暇はありませんがある腫瘍に感受性の純系動物は常に100%の腫瘍死をきたし不感受性動物はいつも0であります。またこの純系感受性動物を使つての諸々の免疫実験は毎回陰性に終わりました。ところが最近この種の免疫実験でしばしば優秀な結果が報告されております。一方文献を見ましても同一免疫実験であるにもかかわらず験者により成績が全く相反しているのがしばしばあります。この点昔も今も同様でしかもそのよってくところは明らかではありません。

そこで私はこの点について若干の見解を述べて見たいと思います。第1に腫瘍免疫の基礎をなしていると考えられる一つに自然治癒があります。この現象はエールリッヒの特種栄養素欠乏説以来久しいのでありますがその本態に関しては未だ究明されたとはいえません。私共は最初この現象を見て腫瘍免疫可能とばかり鬼の首でもとったように喜んだものですが被移植素質の問題を段々追究し純系マウスを分離して行きますと自然治癒動物は感受性純系動物でなく不感受性動物群であることが解りました。従つて両者は形態的に同種と見えるものでも素質的に異種動物と見做さなければなりません。さらに極端に言えばマウス、ラット間の移植上に現われる自然治癒と同一視して差仕えないと思います。すなわち自然治癒は先天的個体素質によるものでこれを免疫現象と見做すは不当です。同時にこれを基礎とした免疫実験が成立しないのが当然だと思ひます。次に私共は予て「腫瘍の免疫ないし治療実験は使用腫瘍に対し感受性の純系動物を使用しなければならない」ことを強調してきましたが現在各研究機関での使用動物は一応型をわけてありますが純系動物とはいひ得ないのであります。換言すれば不感受性動物も混在しておりますので折角陽性

成績を得ましても実験効果によるものか動物本来の自然治癒によるものかの決定がつかねるのであります。しいて極言すれば免疫陽性の時は不感受性動物群を、陰性の時は感受性動物群を使ったと申し上げたいのであります。従ってこれを解決するためにはまず純系動物を作ることが先決問題であります。このことは単に免疫問題のみでなく最近盛んに行われている各種癌種の移植腫瘍に対する治療試験にも通ずると思います。私は純系感受性動物を使用しない免疫ないし治療実験は試験成績がいかに優秀でも信ずるに足りないと思っております。最後に附言したいことは従来とも腫瘍移植の成績判定に際し腫瘍そのものに主観をおき過ぎた嫌いがあります。例えば移植率の%などは腫瘍本意の考え方であたかもそれが腫瘍の性質の如く思われ勝ですが私共の経験上あれば確かに誤りで被移植動物の素質に左右されることは間違いありません。同様に免疫問題におきましても主観を変えて考えますとまた新しい解釈が生れるかも知れません。

33. 肝癌細胞と肝細胞相互間の免疫病理学的研究から 見た肝癌型特異性について

鏡治哲夫, 加藤元道, 直江和雄, 新井孝義, 松本勝男, 江口十生男

On the Hepatoma Type Specificity from the Viewpoint of the Immunopathological Correlation between Hepatoma Cell and Liver Cell

TETUO KAJI, MOTOMITI KATO, KAZUO NAOE, TAKAYOSI ARAI,
KATUO MATUMOTO, TOBUO EGUTI

(Pathological Department, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo)

As previously reported, ascites tumors of rat could be classified into three types from the viewpoint of the community of tumor type antigenicity as follows; Yoshida sarcoma type, Takeda sarcoma type and hepatoma type. The tumors in the same type show almost common characteristics in their morphology and function. In this paper is reported the investigation as to whether or not the origin of tumor type specific antigenicity is based on the organ-specific factor of the liver cell from which hepatoma is derived.

1) Immunopathological correlation among ascites hepatomata. Four strains of ascites hepatoma (60-I, 60-2, 7974 and 130 strains), kindly given from Sasaki Institute were used for this experiment. Hybrid mice were immunized (0.2×5) with those formoled (5% formol) hepatoma. Afterwards, the ascites tumors in usual dosage (0.1cc) were re- or cross-transplanted into abdominal cavity of mice.

The mice, even when they were immunized with any strain of hepatomata, inhibited the take not only of the same hepatoma strain but also the cross-transplantation of different strain of hepatoma during 5-20 days after im-

munization. On the contrary, takes of Yoshida and Takeda sarcoma were not suppressed in mice, immunized with hepatomata, and tumors showed normal proliferation as in untreated mice. Namely, it can be considered that hepatoma has hepatoma type specificity common to all hepatomata and is independent from Yoshida and Takeda sarcoma.

2) Antitransplantability in mice, immunized with native organs of susceptible rat. Mice were immunized with liver of susceptible rats. Implanting each ascites tumor intraabdominally to those mice, they showed antitransplantability commonly to every tumor during 5 to 30 days. By the immunization with kidney or red blood cells, the take of tumors was inhibited commonly to the same extent as in the case of immunisation with liver. It could not be observed that the mice, immunized with liver of rats, inhibited more effectively the take of hepatoma than that of Yoshida and Takeda sarcoma.

3) Antitransplantability in mice, immunized with formoled organ of susceptible rats. As described in former report, species specific antitransplantability, common to all tumors, was lost on the whole in mice, immunized with normal rat liver treated with 5% formol solution. But as there were still some exceptions with negative takes, we could not arrive at the final conclusion. To know the factors of formalin treatment, formalin concentration for treatment was changed variously like 5%, 10%, 50%, but the results obtained were the same as before. But by prolonging the period of treatment with formalin to 10-30 days, species specific antitransplantability vanished almost perfectly. Considering these facts, it can be assumed that development of species specific antitransplantability against tumor is caused by insufficient treatment with formalin of rat liver.

4) Neutralizing test against hepatoma by using various antisera. After ascites tumor cells were mixed with antisera in vitro in a certain dose during 5 minutes, they were implanted to mice intraabdominally.

And the neutralizing activity of each serum was examined by testing whether the takes succeeded or not. Hepatomata and Yoshida sarcoma were neutralized by native anti-liver sera. But the anti-liver sera absorbed with susceptible rat organ lost the neutralizing activity against these tumors. On the contrary native antihepatoma sera neutralized both hepatoma and Yoshida sarcoma.

However, these antisera absorbed with rat organ did not inhibit the proliferation of Yoshida sarcoma but specifically neutralized hepatoma. From the above mentioned facts, it can be assumed that acting factor against hepatoma of anti-liver sera is not based on the organ specific antigenicity as a liver, but on the species specific antigenicity as a strain of rat. This indicates that there

might be contained in anti-hepatoma sera both species specific antibody, which injures also Yoshida sarcoma, and tumor type specific antibody which acts selectively on hepatoma.

5) Antitransplantability in mice, immunized with liver treated with trichloroacetic acid. As reported in other papers, it was found that tumor type specific antigenicity could be kept and species specific antigenicity lost perfectly by treating tumors with trichloroacetic acid. Accordingly liver of susceptible rat was finely ground and treated with 5% trichloroacetic acid for 3 to 5 days. This material was neutralized by means of dialysis or washing with saline. Mice were immunized with thus treated liver cell emulsion. And various ascites tumors were implanted intraperitoneally to the mice. In these cases there could be found no antitransplantability against tumors, even against hepatoma. Therefore, it can be considered that species specific antigenicity, common to rat tissues, was lost by treating with trichloroacetic acid just as by formalin treatment. From the above described facts, it may be true that ascites hepatoma cells contain immunologically the species specific antigen, common to rat from which hepatoma is derived, and the hepatoma type specific antigen common only to all hepatomata of rat. However there could not be demonstrated common organ specific antigenicity between hepatoma and normal liver cells.

(文部省科学研究費による)

34. 白鼠腫瘍免疫各種血清の電気泳動法的研究

相沢幹, 納谷文男, 巢山武雄, 入江満, 鍛冶精造

Electrophoretic Studies on Sera in Animals Immunized with Ascites Tumors of Albino Rat. (2nd Report)

MIKI AIZAWA, FUMIO NAYA, TAKEO, SUYAMA,
MITSURU IRIE, SEIZO KAJI.

(Department of Pathology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo)

In previous papers, immunologic characteristics of sera in animals, such as susceptible albino rat, insusceptible albino rat (Wistar-Takeda strain), mice, rabbit and goat, immunized with ascites tumors of albino rats (Yoshida sarcoma, Takeda sarcoma, etc.) were presented. It was investigated that these immune sera contain agglutinin to the tumor cells and erythrocytes of rat, complement fixing antibody and cytotoxic antibody (cytotoxin), meaning a complex of species

(strain) specific, organ specific and tumor type specific factors in their essential quality. Nevertheless, these immune sera varied in quantitative or qualitative balance of the above mentioned factors according to the degree of heterogeneity between tumor and immunized animal. The fact was clarified that antibody, demonstrated in immune reaction as agglutination test, is a species (strain) specific factor, and tumor type specific factor can not be demonstrated in serum reaction.

An electrophoretic study on sera in immune animals was carried out. As described in other papers, the increase of total protein and globulin, above all that of γ -globulin fraction, was confirmed in the sera of the susceptible rat, immunized with Yoshida- or Takeda-sarcoma by the repeated subcutaneous transplantations and excisions of these tumors.

In this report, the results gained from the tracing investigation in same rat, which was immunized with Yoshida-, Takeda-sarcoma or ascites hepatoma and then was absorbed with tumor in vivo, shall be demonstrated.

1) Condition of phoresis and calculation of protein: Sera were diluted to 1 : 2 with a phosphate buffer solution of pH 8.0 and, after dialysis overnight in the diluted phosphate buffer solution, they were subjected to electrophoresis for 45-60 minutes by means of the Hitachi Tiselius apparatus (HTB-type) under the condition of 100 V. voltage and 10 mA. strength. Total protein was measured by the hand refractometer (Hitachi). The percentile concentration of each protein fraction was calculated from the ratio of each area measured by planimetry of the enlarged ascending pattern. Its absolute concentration was calculated by applying the percentages obtained to the total protein concentration.

2) Serum protein fraction in control albino rat. Protein fractions in sera of control albino rats, before the immunization, differed slightly according to the strain of rats and individual. The average absolute concentration of each protein fraction by strains is shown in Table 1.

Table 1. Serum Protein Fractions in Control Albino Rats According to Strain.

Strains	Total Protein (g/dl)	Al. % (g/dl)	α -gl. % (g/dl)	β -gl. % (g/dl)	γ -gl. % (g/dl)	Al. gl.
Gifu hybrid	(6.9)	60.0 (4.14)	7.3 (0.51)	17.8 (1.24)	14.9 (1.05)	1.51
Saitama hybrid	(7.0)	59.9 (4.18)	7.6 (0.53)	15.9 (1.11)	16.6 (1.23)	1.50
Wistar-Takeda	(7.5)	53.6 (4.00)	7.9 (0.59)	21.5 (1.63)	17.0 (1.29)	1.16

3) Serum protein fraction of rats immunized with ascites tumors. In sera of susceptible rats, treated beforehand with repeated subcutaneous implantation and extirpation, increase of total protein, especially β -globulin and γ -globulin, was remarkable. And the increase of γ -globulin was constantly higher than

that of β -globulin. Table 2 indicates the mean value of increase rate, arranging rats according to every tumor inoculated. Serum in rats of Wistar-Takeda strain, cured spontaneously from Takeda sarcoma, also showed the same results.

Table 2. Removed Percent of Serum Protein Fractions in Susceptible and Wistar-Takeda Rats Following Immunisation with Yoshida sarcoma, Takeda Sarcoma and Ascites Hepatoma.

Strains	Immunized with	Total Protein	Al.	α -gl.	β -gl.	γ -gl.
Susceptible Str.	Yoshida sarc.	+ 5	- 3	-32	+19	+38
Susceptible Str.	Takeda sarc.	+15	+ 7	+ 8	+26	+37
Susceptible Str.	Ascites Hepatoma.	+12	+ 1	- 5	+55	+61
Wistar-Takeda Str.	Takeda sarc.	+ 8	+ 2	+ 4	+21	+30

4) On the quantitative change of serum protein fraction following absorption in vivo with native tumor (desensibilization). Sera were obtained 20 hours later, after ascites tumor of immunogen were injected in 1.0-2.0 cc into the abdominal cavity of the above mentioned rat, immunized with tumor. As Table 3 shows, in serum of desensitized susceptible rat, the decreases of total protein were noticed, especially of γ -globulin fraction. Decrease rate (%) is shown in the table according to the serum components, measured after desensitization with those before desensitization. Moreover, as for the serum of desensitized Wistar-Takeda rat, cured spontaneously from Takeda sarcoma, decrease of total protein, above all that of γ -globulin, was remarkable. Challenging with absorption in vivo using liver emulsion of susceptible rat to those Wistar-Takeda rat, the decrease of γ -globulin was recognized, besides the slight decrease of β -globulin.

Table 3. Removed Percent of Serum Protein Fractions Following Absorption in vivo in Rats Previously Immunized with Tumors.

Strains	Immunized with	Absorbed with	Total Protein	Al.	α -gl.	β -gl.	γ -gl.
Suscept. Str.	Yoshida sar.	Yoshida sar.	-18	-21	-36	-11	- 9
"	Takeda sar.	Takeda sar.	-10	- 8	- 5	+ 8	-15
"	Ascites hepatoma	Ascites hepatoma	- 4	+ 4	- 1	+21	-29
Wistar-Takeda Str.	Takeda sar.	Takeda sar.	- 9	- 5	+ 8	+ 2	-27
"	Takeda sar.	Liver emulsion of suscept. rat	- 7	-12	+29	-10	-15

Comment: Sera in susceptible albino rats and in rats of Wistar-Takeda strain, immunized with Yoshida sarcoma, Takeda sarcoma or ascites hepatoma, were investigated by means of electrophoresis. The increases of total protein, β -globulin and γ -globulin were proved, and differed in quantity but not in quality according to the strains of rat and tumor used at immunization. Moreover, the specific absorption of γ -globulin was confirmed by means of in vivo absorption, but γ -globulin fraction in the rats of immune insusceptible Wistar-Takeda strain was absorbed slightly with the liver emulsion of susceptible rat.

(文部省科学研究費による)

35. 悪性腫瘍の血清学的研究(予報) 家兎血球凝集

および溶血反応について

熊谷直秀, 佐藤義雄 (東大分院内科)

Serological Studies on Malignant Tumors (Preliminary Report)

Rabbit Cell Hemagglutination and Hemolysis Reactions.

NAOHIDE KUMAGAI, YOSHIO SATO

文献によれば悪性腫瘍の血清学的研究としては、今日まで主として二つの系統がある。その一つは、Lehmann-Facijs 等に初まる腫瘍組織の抽出物を抗原とし患者血清との間に行われる特異的な血清学的反応を求め、診断に応用せんとする企てであり、いわゆる Lehmann-Facijs 反応、中川氏反応等枚挙にいとまがなく、最近の松原反応、松原-村田の感作血球凝集反応等もこれに属する。他の一つは、Davidsohn (1949) 等が悪性腫瘍組織に或る種の異好性抗原 (Eisler 加賀谷, Forssmann の抗原等) が含まれていると報告したのに初まるもので、悪性腫瘍と異好性抗原抗体との関係を追究せんとするものである。後者二つの研究は最近初まったもので外国においても未だ多くの報告がない。われわれもこの二つの方面から研究を行い、若干の新知見を得たのでここに報告する。

実験方法は次の如くである。I. 異好性抗体反応: 綿羊および家兎血球を型の如く洗い、0.5% 血球浮游液をもって血球凝集反応を実施3時間後に肉眼で凝集反応を検査し凝集の起った最高の稀釈倍数を読む。家兎血球溶血反応は生理的食塩水の代りに Mg 加食塩水を用い補体は健康モルモットより採血し使用家兎血球で寒冷飽和し 0.25% 血球浮游液をもって行った。十分寒冷飽和したモルモット血清は溶血反応実施前 20 倍に稀釈使用した。判定は 37°C 湯槽中に 30 分保存、完全溶血を示した最終稀釈倍数をもって溶血価とした。II. 感作カオリン凝

集反応；抗原リポイドの抽出は新鮮な人胎盤絨毛膜絨毛より、いわゆる **Lehmann-Facijs** 癌反応の **Phosphatid** 抽出法に準じて実施した。すなわちアルコール抽出、アセトン浸出、ベンゾール抽出、石油エーテル抽出を経て、この残渣を高濃度のエーテルに溶解冷暗所に保存する。感作カオリン粒子浮游液の作り方、感作カオリン凝集反応の術式は梅毒血清反応緒方法の定量法に準拠し血清稀釈 1:4 以上を陽性と判定する。

次に実験成績を示しここについて若干の考察を試みる。

I. 異好性抗体反応：1) 健康者、妊娠および各種疾患（悪性腫瘍を除く）200 例に家兎血球凝集および溶血反応を試みた結果、凝集価は 112~224 倍が最も多く 73.5%，溶血価は 480 倍に最頻度を示し 33% である。同じく凝集価と溶血価の相関は必ずしも平行していない。2) 健康者、妊娠および各種疾患（悪性腫瘍を除く）50 例の綿羊および家兎血球の凝集価はそれぞれ 28~56 倍 112~224 倍に集中分布している。3) 次に東大分院入院および外来悪性腫瘍患者 29 名における異好性抗体反応を試みた結果、健康者および妊娠各種疾患の対照群に比し抗体価が明らかに低下する症例は 17 例すなわち 2/3 を占める。肝癌他二、三の症例では却って抗体価が上昇している。4) 動物実験 体重 80~130 g のダイコクネズミ 38 例の異好性抗体価は、10 例中 2 例に 2~4 倍の綿羊血球凝集価を有するのみで、家兎血球に対する凝集価は血清稀釈で 8~16 倍の凝集が 82% に見られた。吉田内腫移植後 4~10 日目に採血検査せる異好性抗体価は対照より 1~2 倍低下し 4 倍を示すものが大部分である。

II. 感作カオリン凝集反応：東大分院入院悪性腫瘍患者 14 例、対照各種疾患、健康者、妊娠 14 例に本感作カオリン凝集反応を実施した結果、悪性腫瘍 8 例に、対照群に 1 例陽性であった。

考察：綿羊および家兎血球をなかたちとして悪性腫瘍と異好性抗原抗体反応との関係を追究したが、その結果は悪性腫瘍患者では異好性抗体価が約 2.3 において低下していることを認めた。この要因として三つの条件が考えられる。すなわち第一悪液質のために抗体産生機能が障碍され抗体価が低下すると考えることと、第二患者血清中に異好性抗体反応抑制物質が増加していると考えること、第三に異原性抗原を有する悪性腫瘍組織に異好性抗体が吸収される可能性があるということとである。次に感作カオリン凝集反応であるがこれは結核、梅毒等においてカオリン粒子に抗原性物質を吸着せしめ患者血清との間に極めて特異性の高い反応を観察し得た事実に基づいてこの方法を **Lehmann-Facijs** 癌反応リポイド抗原を用いて悪性癌瘍に応用せんとしたものである。黒沢は人胎盤ラッセ癌を **Lehmann-Facijs** 反応の抗原抽出に利用できるといい、内藤、星合は牛心エキスをもちしても近似の成績を得ると発表した。また同氏らは該反応は癌類脂体決定群と牛心類脂体決定群とが共通ではないかと暗示し、抗原抗体

反応と同時に血清蛋白膠質状態の変化が加っている反応であろうと述べている。さらに Lehmann-Facijs 反応および今回の感作カオリン粒子凝集反応が不安定なのはリポイド抗原抽出の困難性、抗原濃度の定量化が不可能なことにもあると思われる。最近 Pangbourn らの努力によりリポイド化学が進歩し、特に Phosphatid 分割の精製分離が行われている。これらの方法を用い、ワッセルマン反応抗原 Phosphatid と一連の関係のあると思われる癌リポイド抗原の精製を行えばこの反応の特異性はさらに増加するものと考えられる。

36. Ehrlich 癌腫細胞におよぼす各動物正常血清の効果および

Willia anomala 加熱死菌体併用による移植実験

谷野文男, 岡本伝, 木村温孝, 羽生和敏, 酒井呈 (東京医科歯科大学衛生学教室)

The Effect of Several Normal Animal Sera on the Ehrlich-Carcinoma Cells and the Transplantation Study by the Use of Dead Willia anomala.

FUMIO TANINO, DEN OKAMOTO, ATUTAKA KIMURA,
KAZUTOSI HANYU, SUSUMU SAKAI

各動物正常血清が、試験管内において、吉田肉腫細胞を破壊する能力を有し、この正常血清の殺吉田肉腫細胞効果が、各種動物の吉田肉腫細胞移植による感受性に対して意義を有することならびに、正常血清のこの液性抵抗を生体内において減弱せしめる操作は、本細胞の移植に対する感受性を昂進せしめることであり、教室同輩の実験によってすでに報告されたところである。この液性抵抗の減弱による抵抗力の減弱が、他種腫瘍細胞の移植に対しても適用しうるや否やを検討するために、Ehrlich 癌腫細胞を用いて同様な実験を行った。実験は、Ehrlich 癌腫細胞に対する各種動物血清の試験管内における作用によって、破壊されるや否やを検討することと、もし Ehrlich 癌腫細胞が、正常血清によって破壊されるとすれば、生体内において、癌腫細胞に対する抵抗力を減弱せしめうるや否やを、動物実験において追求することであった。第1の目的に対しては、被検血清中、蛇、兎および人血清は、試験管内において癌腫細胞を破壊する能力を有し、特に蛇血清は、強力であった。従って、これら血清処置細胞をもって、感染せしめられた動物は、Ehrlich 癌腫細胞によって感染せしめられない。この血清の腫瘍細胞破壊能は、血清を加熱すると消失し、この能力が易熱性成分の関与によることを推測せしめる。この事実より、生体の抵抗力減弱化物質である Willia anomala 加熱死菌体を併

出して、癌腫細胞を移植せしめ、対照群との間に、斃死日数の比較を行うとともに、斃死動物について、病理組織学的に検討した。

実験群は、斃死日数が著しく短縮するのであるが、組織所見においても、実験群においては、対照群には未だ顕著な所見のみとめられない、5日後においてすでに、大網膜、腸間膜、肝臓被膜下に、顕著な細胞の浸潤をみとめ、活潑な細胞分裂の像をみとめる。従って、抵抗力減弱、化学物質併用による感染群の早期の斃死は、病理組織学的にも、感染像の早期の発現であって、以上の成績により腫瘍細胞による感染には、血清を主体とする液性抵抗の関与が、かなりの役割を演じているものと推定される。

37. 腫瘍の免疫的治療に関する研究

相沢幹, 方波見康雄, 高野重夫, 野口豊, 古賀昭

On the Condition of Immune Sera in the Immunological Therapy of Rat Ascites Tumor.

MIKI AIZAWA, YASUO KATABAMI, SHIGEO TAKANO,
YUTAKA NOGUTI, AKIRA KOGA

(Pathological Department, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo)

As reported before, the antisera of insusceptible rats, rabbits and goats immunized with rat ascites tumors (Yoshida and Takeda sarcomas) contained both antirat cytotoxin and tumor type specific antibody in various proportions according to the extent of the genetic difference between these immunized animals. When these sera were injected to rat bearing ascites tumor, the tumor cell fell into degeneration and the rat came to death by cytotoxic action.

However, when the antisera were absorbed with red blood cells or tissue protein of susceptible rat, cytotoxic action could be lowered, while the inhibitory effect upon tumor proliferation remained still in sera.

As described in another report, by treating tumor cells with trichloroacetic acid, species specific antigenicity common to rat tissue was destroyed, and the tumor type specific antigenicity only could be preserved. Now it has been studied whether or not the serum, obtained from thus immunized animals, acts specifically on tumor cell *in vivo* and *in vitro*. As for the trichloroacetic acid treatment, centrifuged tumor cells were added into 5% trichloroacetic acid solution in saline at the ratio of 1 to 10, stored under 5°C temperature for 3-7 days.

Precipitate was washed further 5 times with saline to remove trichloacetic acid, using centrifugation. Immunized rabbits are divided into 2 groups as follows: A group, immunized frequently with small doses of raw tumor cells and B group, treated once with 5% trichloroacetic acid material using intramuscular, intravenous or intraperitoneal injection.

1) Reverse Arthus's reaction (intracutaneous reaction). Injecting antirat cytotoxic immune sera intracutaneously to susceptible rat, reddness, edema and bleeding based on reverse allergic reaction were observed (by Hosokawa). Anti-rat Yoshida sarcoma sera showed positive reaction up to 8-16 dilution, and reddness, bleeding and necrosis were induced by injection of undiluted sera. However, the serum absorbed with red blood cells of susceptible rats showed positive reaction up to 0-4 dilution. And the sera absorbed with liver showed scarcely reverse Arthus's reaction. As for serum from trichloroacetic acid treated material, undiluted, it caused merely edema in trace, before as well as after absorption.

Namely, it can be considered at least that cytotoxic action of antiserum from trichloroacetic acid treated tumor is apparently and intensively lowered.

2) Agglutination test. Serum from immunization with raw tumor cells showed agglutination in extremely high titer 1024-2048x with the immunogen and red blood cells. However, serum which had been absorbed with red blood cells showed the same titer only with the immunogen, but showed no reaction with red blood cells. And serum absorbed with liver did not show any reaction to either. Serum of rabbits immunized at one time with a large dose of tumor treated with trichloroacetic acid showed the titer zero to immunogen and red blood cells, but serum from frequent immunization with small doses showed the titer 20x to red blood cells and to tumor cells. Accordingly, it may be true that antigenicity which causes cytotoxic action and agglutination is evidently lowered by trichloroacetic acid treatment.

Immunotherapy: As for the treatment of rats bearing Yoshida sarcoma with absorbed anti-Yoshida sarcoma sera, injecting sera in amount of 2-3 cc, within 1-3 days after commencement of therapy showed various types of degeneration in the cell in higher degree such as vacuolar degeneration and cytolysis, and ascites tumors at last disappeared. Serum obtained by using trichloroacetic acid treated material showed the same features of degeneration of tumor cells but the effect on tumor cell was weaker than absorbed serum. As for sera of rabbits immunized with hepatoma treated with trichloroacetic acid, subcutaneous or, intraperitoneal injection (4-8 cc) to the susceptible rats bearing hepatoma, induced hepatoma islands to disappear within 2-3 days after injection. On this subject studies are now being continued.

From the above mentioned facts, it can be concluded that reverse Arthus's reaction and agglutinating reaction are weakened and cytotoxic action is lowered in antitumor sera, obtained from rabbits immunized with tumor treated with trichloroacetic acid and while they show the similar characteristics to the above mentioned absorbed sera, the titer is yet weaker than that of absorbed ones. Studies on strengthening of its effect are now being carried on.

(文部省科学研究費による)

38. 白鼠腹水系腫瘍の治癒過程における組織化学的研究

安田龍夫, 加納治男, 三宮裕, 坂田沢司, 長谷川悠紀夫, 天野順夫

(大阪大学医学部第二病理学教室)

Histochemical Studies on Cure Process of Ascitic Tumors of Rats

TATSUO YASUDA, HARUO KANO, HIROSHI SANNOMIYA,

SAWAJI SAKATA, YUKIO HASEGAWA, TOSHIO AMANO

緒言；吉田肉腫および腹水肝癌において，背部皮下腫瘍切除によりそれぞれ抗腫瘍性を獲得せしめた白鼠の腹腔内に，各々の腫瘍腹水を注入して後，経時的にその腹水を採取し，腫瘍細胞の多糖体，酸性フォスファターゼ，核酸，リパーゼを検した。

I. 吉田肉腫の場合；抗腫瘍性白鼠に腹腔内接種した場合の組織反応ならびに腫瘍細胞の形態的变化は，日本病理学会第4回地方会において発表したが，腫瘍細胞は，48～72時間で消失する。

A. PS 染色：細胞質内に顆粒状に染色されるがその顆粒の大きさにより，粗大な顆粒をI型，中等大のものをII型，微細なものをIII型ときめた。(第1図)



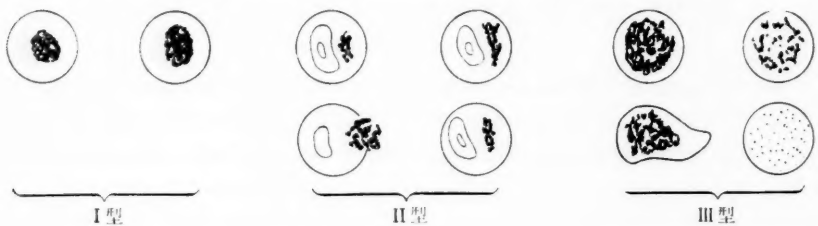
移植後I時間後においては対照群と同じであるが，3～6時間後においてI型が多くなり，対照群の24時間後と同じような割合となる。48時間後においては腫瘍細胞は稀にしか見られないが，III型がほとんどである。(第1表)

B. 酸性フォスファターゼ：これは大小種々の顆粒として染色されるが，吉田肉腫細胞に [GANN, Vol. 46, 1955]

第 1 表

移植後の時間(日数)		1/2	1	3	6	12	24	48	72	(6)	(9)	(13)
実験群	I	型	±	±	+	+	+	±	±			
	II	型	卅	卅	卅	卅	卅	+				
	III	型	卅	卅	+	+	卅	卅				
対照群	I	型	±	±	+	+	+	+	+	±	±	±
	II	型	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+
	III	型	+	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅

においては大体3型に分けられ、I型は細胞質には全く見られず核に現われるもの、II型は明庭部に現われるもの、III型は細胞質内に播種状に撒布されるものおよび細胞全部に見られるもの、ミトーゼまたは核破壊等を来させるものに分けた(第2図)。



実験群においては最初より III 型が多く、I 型は少く対照群の移植後 13 日目位と同様の割合のまま腫瘍細胞が少くなり、72 時間後では III 型の腫瘍細胞がほとんど稀にしか見られない。なお 1 例は 4 日目に急に II 型の増加が見られたが、6 日目には III 型が増加し 9 日目に腫瘍細胞が消失した。この PS 染色は 4 日目では陰性例が多く稀に I 型が見られた(第 2 表)。

第 2 表

移植後の時間(日数)		1/2	1	3	6	12	24	48	72	(6)	(9)	(13)
実験群	I	型	+	+	+	+	±	±				
	II	型	+	+	+	+	+	+				
	III	型	卅	卅	+	+	卅	卅				
対照群	I	型	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	+	+	+
	II	型	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	III	型	+	+	+	+	±	±	+	+	+	卅

II. 腹水肝癌の場合；ほとんどの例は腫瘍細胞は 5 日目までで消失したが、1 例のみ 7 日目まで腫瘍細胞を認めた。

A. PS 染色：細胞質内に大小種々の顆粒として認められる。対照群は 48 時間後までは割合多く認められるが、72 時間後より漸次減少し、7 日目頃より増加し始めるように思われる。

実験群は対照群より早く 12 時間後においてすでに減少し始め、その後増加することなく、わずかに認められるまま腫瘍細胞が消失する。ことに 5 日目ではほとんど染色されないような感じを受けるものが多い。

B. 酸性フォスファターゼ：核および細胞質内に粗雑な顆粒状または雲翳状に認められるが、対照群はほとんど変化はない。これに比し実験群は少数例において、腫瘍細胞が消失するまで変化のないものもあるが、大抵は消失する前は減少するようである。(第 3 表)

なお、核酸ならびにリパーゼおよびエールリッヒ腹水癌については次回に報告し合せて吟味検討したい。

第 3 表

移植後の時間 (日数)		1/2	1	3	6	12	24	48	72	(5)	(7)	(9)	(11)	(13)
実験群	多 糖 体	++	++	++	+	±	±	±	±	±	±			
	酸性フォスファターゼ	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++			
対照群	多 糖 体	++	++	++	++	++	+	+	±	±	+	++	++	+++
	酸性フォスファターゼ	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

39. 腹水系腫瘍の抗腫瘍性について (第 2 報)

安田龍夫, 長谷川悠紀夫, 天野順夫, 加納治男, 坂田沢司, 丸山克巳, 田間和生

(大阪大学医学部第二病理学教室)

On Anti-tumor Factor in Ascitic Tumors (2nd Report)

TATSUO YASUDA, YUKIO HASEGAWA, TOSHIO AMANO, HARUO

KANO, SAWAJI SAKATA, KATSUMI MARUYAMA, KAZUO TAMA

われわれはさきに抗吉田肉腫および抗腹水肝癌の大網ならびにそれぞれの腫瘍腹水で感作した家兎大網の正常白鼠腹腔内移植によって或程度の抗腫瘍性を獲得せしめ得ることを報告したが、今回はそれぞれの腫瘍に抗腫瘍性を有する白鼠の脾・肝・腎の小片 (重さ 0.1 g までのもの 2 個) を正常白鼠の腹腔内に移植し (大網で包む), 8~30 日後にそれぞれの腫瘍腹水を接種した。

成績は第 1 および第 2 表の如く両腫瘍とも或程度の抗腫瘍性が得られたが、ことに脾において著明である。またそれぞれの腫瘍腹水 0.5~1.0 cc を毎週 1 回 10 回感作した家兎の脾・肝・腎の小片 (重さ 0.1 g までのもの 2 個) を前と同様にして腹腔内移植を行い、それぞれ

第 1 表

Y は吉田肉腫 (以下同様)

抗吉田肉腫白鼠の脾肝腎移植実験 (Y)										吉田肉腫感作家兎の脾肝腎移植実験 (Y)									
群別	動物数	治癒数					腫瘍死	治癒率		群別	動物数	治癒数					腫瘍死	治癒率	
		2週以内	3週以内	4週以内	4週以上	合計						2週以内	3週以内	4週以内	4週以上	合計			
実験群	脾群	21	4	2	4	5	15	6	71.4%	実験群	脾群	22	3	1	5	8	17	5	77.2%
	肝群	19	4	1	2	4	11	8	57.8%		肝群	20	2	2	2	6	12	8	66.0%
	腎群	20	3	6	1	3	13	7	65.8%		腎群	21	3	1	2	6	12	9	57.1%
対照群	脾群	20	1	1		2	4	16	20.0%	対照群	脾群	16	2			1	13	13	18.1%
	肝群	18		1		1	2	16	11.1%		肝群	15	1		1	1	12	12	20.0%
	腎群	20	2		1	1	4	16	20.0%		腎群	16	1			2	13	13	18.7%
正常群		16	2		1		3	13	18.7%	正常群		18		2		1	3	15	16.6%

第 2 表

H は腹水肝癌 (以下同様)

抗腹水肝癌白鼠の脾肝腎移植実験 (H)										腹水肝癌感作家兎の脾肝腎移植実験 (H)									
群別	動物数	治癒数					腫瘍死	治癒率		群別	動物数	治癒数					腫瘍死	治癒率	
		2週以内	3週以内	4週以内	4週以上	合計						2週以内	3週以内	4週以内	4週以上	合計			
実験群	脾群	25	16				16	9	64.0%	実験群	脾群	31	24				24	7	77.5%
	肝群	21	5	2	1		8	13	38.1%		肝群	19	5	1			6	13	31.6%
	腎群	23	6	1			7	16	30.4%		腎群	16	5				5	11	31.2%
対照群	脾群	20	2	1			3	17	15.0%	対照群	脾群	18	3				3	15	16.7%
	肝群	19		1	1		2	17	10.5%		肝群	20		1			1	19	5.0%
	腎群	16	1		1		2	14	12.5%		腎群	19			1		1	18	5.3%
正常群		46	1				1	45	2.1%	正常群		43		1			1	42	2.4%

の腫瘍を接種した成績では抗腫瘍性獲得率は前記の場合よりやや高率であるが著しい差は認められない。次に抗吉田肉腫白鼠の脾・肝・腎を前と同様に正常白鼠の腹腔内に移植し、10~20日後交叉的に腹水肝癌を接種した成績からみると対応の腫瘍接種の場合と交叉的に腫瘍を接種した場合とでは著明な差は認められないが、吉田肉腫感作家兎臓器移植後、交叉的に腹水肝癌を接種するとほとんど全例が腫瘍死した。また抗腹水肝癌白鼠の脾・肝・腎を正常白鼠に移植

第 5 表

抗吉田肉腫・腹水肝癌白鼠の大網移植による抗腫瘍性実験										吉田肉腫腹水肝癌感作白鼠の大網移植による抗腫瘍性実験									
接種別	群別	動物数	治癒数				腫瘍死	治癒率		接種別	群別	動物数	治癒数				腫瘍死	治癒率	
			2週内	3週内	4週内	4週以上							合計	2週内	3週内	4週内			
吉田肉腫	実験群	10	2	1	2	2	7	370.0%		吉田肉腫	実験群	9	3	4		1	8	188.9%	
	対照群	5		1			1	420.0%			対照群	9	1	1			2	722.2%	
	正常群	5	1				1	420.0%			正常群	9			2		2	722.2%	
腹水肝癌	実験群	14	4	2			6	842.8%		腹水肝癌	実験群	10	4	1			5	550.0%	
	対照群	10					0	100%			対照群	10	1				1	910.0%	
	正常群	8					0	80%			正常群	8					0	80%	

Y

H

鼠

AY AH

大網

→

鼠

Y

H

Y

H

兔

大網

→

鼠

Y

H



大網を移植した場合および各単独の腫瘍で感作した家兎の大網を移植した場合と比較して抗腫瘍性獲得率に大差がないようである。既報の如くわれわれは吉田肉腫および腹水肝癌において白鼠背部に生ぜしめた皮下腫瘍を一定期間後に摘出することによって強い抗腫瘍性を獲得せしめ得たが、新たに武田肉腫についてこの実験を行い同様に強い抗腫瘍性を獲得せしめ得た。また吉田肉腫と腹水肝癌との間には強い交叉抗腫瘍性があることを知ったが、吉田肉腫、武田肉腫、腹水肝癌の三者の間にも強い交叉抗腫瘍性が認められる。(第6表)そこで上述のように

第 6 表

抗武田肉腫白鼠に吉田肉腫接種

動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率
15	15	0	100.0%

抗吉田肉腫白鼠に武田肉腫接種

動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率
11	11	0	100.0%

抗武田肉腫白鼠に腹水肝癌接種

動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率
13	13	0	100.0%

抗腹水肝癌白鼠に武田肉腫接種

動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率
11	11	0	100.0%

吉田肉腫感作家兎の臓器移植実験

接種別	群別	移植臓器	動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率
吉肉田腫	実験群	大網群	12	9	3	75.0%
	正常群		13	1	12	7.2%
武肉田腫	実験群	大網群	7	0	7	0%
	正常群		4	0	4	0%

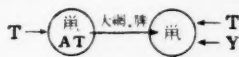
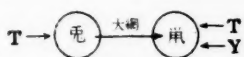
```

graph LR
    Y1((Y)) -- 大腸 --> Y2((Y))
    Y2 -- 死 --> T1((T))
    Y2 -- 成 --> T2((T))
  
```



第 7 表

抗武田肉腫白鼠の臓器移植実験							武田肉腫感作家鼠の臓器移植実験						
接種別	群別	移植臓器	動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率	接種別	群別	移植臓器	動物数	治癒数	腫瘍死	治癒率
武田肉腫	実験群	大網群	5	3	2	60.0%	武田肉腫	実験群	大網群	4	2	2	50.0%
		脾臓群	7	5	2	71.4%							
	正常群		3	0	3	0%		正常群		4	0	4	0%
吉田肉腫	実験群	大網群	4	2	2	50.0%	吉田肉腫	実験群	大網群	3	0	3	0%
		脾臓群	6	4	2	66.6%							
	正常群		3	0	3	0%		正常群		4	0	4	0%



して得られた抗武田肉腫白鼠の脾および大網を正常白鼠の腹腔内に移植し、これに武田肉腫および吉田肉腫を背部皮下に接種した結果は第7表の如く、かなりの率において抗腫瘍性が得られた。さらに武田肉腫感作家鼠大網（感作の方法は前述と同じ）を正常白鼠の腹腔内に移植後に吉田肉腫を背部に接種し、また吉田肉腫感作家鼠大網を正常白鼠の腹腔内に移植後、武田肉腫を皮下に接種したところ、いずれの場合も全例腫瘍死した。なお武田肉腫感作家鼠大網移植後に武田肉腫を接種した場合、および吉田肉腫感作家鼠大網移植後に吉田肉腫を接種した際はそれぞれ 50% および 75% の治癒率を得た。（第6表および第7表）以上の実験成績からみると吉田肉腫と武田肉腫および腹水肝癌の三者の間には腫瘍抗体において共通したものもあるが、異った因子もあるのではないと思われる。

附 議

後藤寿作：私共は一群の純系マウスにある腫瘍を移植すると最初 1~2 回は自然治癒するが 3~5 回（多くは 7~8 回）目移植は全然発育しない。この状態は一見いかにも強い免疫を獲得したかの如くである。ところがこれらの陰性マウスにこの陰性マウス群に発生した癌腫を移植すると 100% 陽性となる。それからこれらに人工癌（コールタール癌）を作ることでもでき、さらに特発腫瘍の発生も経験した。佐藤隆一氏はメチールコラントレン肉腫移植自然治癒動物が吉田肉腫移植のため腫瘍死したのは免疫現象で説明できないと述べた。また吉田氏は糖肉腫再接種陰性動物が **Bashford** 癌移植に对照とほとんど変らぬ発育をしたと、以上の例症はいずれも一見免疫を得たかの如き動物が他の腫瘍移植に対しあるいは人工癌の成生また特発腫瘍の発生を豪も妨げないことを証明している。この事実は一見不可解な現象の如く見えるが被移植薬質の上から見ると極めて明白である。すなわちわれわれの「ある腫瘍に感受性を有する動物は該腫瘍の原発した動物の家系群に限る」を端的に証明し、と同時に異種腫瘍をもつての交叉免疫の不可能なことを物語っている。

安田龍夫：吉田肉腫の原因は何かということになりますが、われわれはウィースではないかと考えている。これとタール癌とは全然別物であることは当然である。

40. 腹水系腫瘍の抗腫瘍性について (第3報)

安田龍夫, 坂田沢司, 長谷川悠紀夫, 天野順夫, 貴島秀彦

(大阪大学医学部第二病理学教室)

On Anti-tumor Factor in Ascitic Tumors (3rd Report)

TATSUO YASUDA, SAWAJI SAKATA, YUKIO HASEGAWA,

TOSHIO AMANO, HIDEHIKO KISHIMA

私達はさきに第6回病理学会西部地方会において、抗吉田肉腫および抗腹水肝癌白鼠と正常白鼠との癒合実験により正常白鼠にそれぞれの腫瘍に対して或程度の抗腫瘍性を獲得せしめ得

第 1 表

両腫瘍とも腫瘍腹水 0.05~0.1 cc 腹腔内接種 (以下第3表まで同じ)

抗吉田肉腫白鼠と癒合後吉田肉腫接種					
群	別	動物数	事故死数	腫瘍死数	治癒率
実験群		61	41	8	60.0%
対照群		20		20	0%

抗腹水肝癌白鼠と癒合後腹水肝癌接種					
群	別	動物数	事故死数	腫瘍死数	治癒率
実験群		50	33	9	47.0%
対照群		17		17	0%

第 2 表

抗吉田肉腫白鼠に腹水肝癌を接種する実験

群	別	抗腫瘍性別	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率	死亡率
実験群		自然	21	20	1	95.2%	4.8%
		獲得	46	43	3	93.4%	6.6%
		合計	67	63	4	94.0%	6.0%
対照群			86	5	81	5.9%	94.1%

抗腹水肝癌白鼠に吉田肉腫を接種する実験

群	別	抗腫瘍性別	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率	死亡率
実験群		自然	18	17	1	94.4%	5.6%
		獲得	45	42	3	93.3%	6.7%
		合計	63	59	4	93.6%	6.4%
対照群			93	7	86	7.6%	92.4%

ることを報告した。癒合はいずれの場合も白鼠の側腹部に約 4.0~5.0 cm の皮膚のみの縫合を行い、パラピオーゼを形成し 7 日後に分離、さらに 7 日後に腫瘍腹水 0.05~0.1 cc を腹腔内に接種した。

なお本実験ははなはだ困難で事故死数も多いので体重 130 g 以上の動物を使用せざるを得なかった。(癒合 1 週間で 20~25 g の体重の減少がある) ただし癒合成功例において実験対照動物とともに治癒したものが極少数あったが、これは本表より除外してある。成績は第 1 表の如く吉田肉腫の場合も腹水肝癌の場合も約半数において抗腫瘍性獲得せしめ得た。また両腫瘍の間に強い交叉抗腫瘍性のあることは既報の通りであって、その後の例数をも一括すれば、第 2

第 3 表

抗吉田肉腫白鼠と癒合後腹水肝癌接種

群 別	動物数	事故死数	腫瘍死数	治癒数	治癒率
実験群	35	25	4	6	60.0%
対照群	10		10	0	0%

抗腹水肝癌白鼠と癒合後吉田肉腫接種

群 別	動物数	事故死数	腫瘍死数	治癒数	治癒率
実験群	33	23	5	5	50.0%
対照群	10		10	9	0%

第 4 表

腹腔内接種のときは腫瘍腹水 0.05~0.1 cc 接種、背部皮下接種、のときは腫瘍腹水 0.1 cc 接種 (以下第 6 表まで同じ)

抗吉田肉腫血液注入後吉田肉腫接種実験

群 別	日 別	接種部位	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率
血液群	7	腹 腔	7	2	5	22.2%
	10	皮 下	8	2	6	25.0%
	20	皮 下	8	2	6	25.0%
対照群		腹 腔	8	0	8	0%
		皮 下	15	2	13	13.3%

抗腹水肝癌血液注入後腹水肝癌接種実験

群 別	日 別	接種部位	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率
血液群	7	腹 腔	13	2	11	15.3%
	20	"	8	0	8	0%
対照群		"	14	0	14	0%

第 5 表

抗吉田肉腫血液注入後腹水肝癌接種実験							
群 別	日 別	接種部位	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率	
血液群	10	腹腔	8	1	7	12.5%	
	20	"	7	0	7	0%	
対照群		"	14	1	13	7.1%	

抗腹水肝癌血液注入後吉田肉腫接種実験

群 別	日 別	接種部位	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率	
血液群	7	腹腔	5	0	5	0%	
	10	皮下	8	1	7	12.5%	
	20	"	7	1	6	14.2%	
対照群		腹腔	5	0	5	0%	
		皮下	12	2	10	16.6%	

第 6 表

吉田肉腫感作家兎血液注入後吉田肉腫接種

群 別	日 別	接種部位	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率	
血液群	10	皮下	6	1	5	16.6%	
	20	"	5	0	5	0%	
対照群		"	10	1	9	10.0%	

腹水肝癌感作家兎血液注入後腹水肝癌接種

群 別	日 別	接種部位	動物数	治癒数	腫瘍死数	治癒率	
血液群	10	腹腔	7	0	7	0%	
	20	"	9	0	9	0%	
対照群		"	9	0	9	0%	

表の如くなる。そこで交叉的に癒合実験を行い上記実験と同じく約半数例に抗腫瘍性を与え得た(第3表)。次に上記の対照実験並びに第2報の臓器移植の対照実験としてそれぞれの腫瘍に抗腫瘍性を有する白鼠の血液 0.1 cc (この量は移植臓器に含まれる血液量と匹敵せしめた。)を正常白鼠の腹腔内に注入し、7~20 日後に対応する腫瘍腹水または交叉的に腫瘍腹水を接種した。第4表及び第5表からこの量の血液ではわずかに抗腫瘍性が認められるようであるが、有意義であるとはいえない。また吉田肉腫および腹水肝癌の各種腫瘍腹水各回 0.5~1.0 cc を毎週1回 10 回程度感作した家兎の血液 0.1 cc (この量は第2報の腫瘍感作家兎の移植臓器に含まれる血液量に匹敵する)を上述の実験と同様正常白鼠の腹腔内に注入7~20 日後に対応す

る腫瘍腹水を接種した成績は、第6表に示す通りいずれの場合もほとんど認むべき抗腫瘍性は与えられなかった。これに反して抗腫瘍性白鼠の臓器ことに脾、大網の移植によって対応の腫瘍あるいは交叉的の腫瘍に対してかなりの抗腫瘍性を獲得せしめ得るようであり、また吉田肉腫、腹水肝癌の腫瘍腹水で感作した家兎の臓器ことに脾、大網の移植によって対応の腫瘍には上と同様の成績が得られたが、交叉的に腫瘍腹水を接種した時はほとんど認むべき抗腫瘍性を獲得せしめ得ないようである。従って吉田肉腫と腹水肝癌との間には腫瘍抗体において共通の因子と異った因子とが存在するのではないかと想像される。

総括：（1）抗吉田肉腫および抗腹水肝癌白鼠と正常白鼠の癒合によりそれぞれの腫瘍に対して約半数例に抗腫瘍性を獲得せしめ得た。（2）交叉的癒合によっても同様約半数に抗腫瘍性を与え得る。（3）抗腫瘍性白鼠血液 0.1 cc の正常白鼠腹腔内注入では対応腫瘍にも交叉的の腫瘍に対しても認むべき抗腫瘍性を附与し得ない。（4）腫瘍感作家兎の血液 0.1 cc の正常白鼠腹腔内注入によっても対応の腫瘍に対する抗腫瘍性はほとんど得られない。

41. 腹水肝癌の抗腫瘍性について（第2報）

安田龍夫，加納治男，長谷川悠紀夫，貴島秀彦，田間和生

（大阪大学医学部第二病理学教室）

On Anti-tumor Factor in Ascites Hepatoma (2nd Report)

TATSUO YASUDA, HARUO KANO, YUKIO HASEGAWA,

HIDEHIKO KISHIMA, KAZUO TAMA

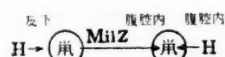
先に腹水肝癌を使用して、背部皮下腫瘍を切除後、腹水肝癌腹水を背部に再接種すればほとんどすべてのラットに、背部腫瘍の消失を認め、このようにして得られたラットの腹腔内に時期を見て、腹水肝癌腹水 0.2 cc を注射する時は、大多数は治癒することを確認した。さらにそのラットの大網を、正常ラットの腹腔内に移植することにより、38% 治癒し、また正常家兎を、肝癌腹水で約2カ月間10回感作し、その家兎の大網を正常ラットの腹腔内に移植すると53.1%の治癒率を示すことはすでに発表した（第13回癌学会総会、第6回日本病理学会西部地方会）。今回は同様にして得られた、抗腫瘍性ラットおよび感作家兎の脾、肝、腎の移植およびその対照としての血液注射実験を施行した。

第一実験：正常ラットの背部に肝癌腹水 0.2 cc を接種して、腫瘍を形成し、或る時期にこれを切除し、再び肝癌腹水 0.2 cc を背部に再接種して、背部腫瘍の治癒したラットの腹腔

約に肝腫腹水 0.2 cc を注射して、同様治療したラットの脾、約 2 個で 200 mg までを、正常ラットの大網にて包埋したものを実験群とし、正常ラットの実験群と同じ大きさの脾を、正常ラットの大網にて包埋したものを対照群とし、無処置の普通ラットを正常群とし、各々 14 日目、30 日目に肝腫腹水 0.2 cc を腹腔内に注射した。また体重 2500~2800 瓦の家兎に約 2 カ

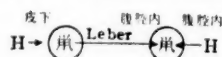
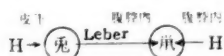
第 1 表

抗腫水肝癌白鼠の脾移植実験										腹水肝癌感作家兎の脾移植実験									
日	群	動物	治 療 数					腫瘍	治癒	日	群	動物	治 療 数					腫瘍	治癒
			5以	10以	15以	16以	合計						5以	10以	15以	16以	合計		
別	別	数	日内	日内	日内	日上	死	率	別	別	数	日内	日内	日内	日上	死	率		
14	実験群	12	3	6	1		10	283.3%	8	実験群	16	5	8			13	381.3%		
	対照群	10	1		1		2	820.0%		対照群	8		1			1	712.5%		
	正常群	6					0	6 0 %		正常群	6					0	6 0 %		
30	実験群	13	2	2	2		6	746.2%	30	実験群	15	5	3	3		11	473.3%		
	対照群	10				1	1	910.0%		対照群	10		1	1		2	820.0%		
	正常群	6					0	6 0 %		正常群	6					0	6 0 %		
総計	実験群	25	5	8	3		16	964.0%	総計	実験群	31	10	11	3		24	775.5%		
	対照群	20	1		1	1	3	1715.0%		対照群	18		2	1		3	1516.7%		
	正常群	12					0	12 0 %		正常群	12					0	12 0 %		



第 2 表

抗腫水肝癌白鼠の肝移植実験										腹水肝癌感作家兎の腎移植実験										
日	群	動物	治 療 数					腫瘍	治 療	日	群	動物	治 療 数					腫瘍	治 療	
			5 以	10 以	15 以	16 以	合 計						死	率	5 以	10 以	15 以			16 以
別	別	数	日内	日内	日内	日上	合計			別	別	数	日内	日内	日内	日上	合計			
14	実験群	11	2				3	5	645.5%	8	実験群	10	1	3			4	640.0%		
	対照群	9					1	1	811.1%		対照群	10					0	10 0 %		
	正常群	10					0	10	0 %		正常群	9				1	1	811.1%		
30	実験群	10	1	1	1		3	730.0%	30	実験群	9	1				1	2	722.2%		
	対照群	10					1	1		910.0%	対照群	10					1	1	910.0%	
	正常群	9					0	9		0 %	正常群	9					0	9 0 %		
総	実験群	21	3	1	1		3	8	1338.1%	総	実験群	19	2	3			1	6	1331.6%	
	対照群	19					2	2	1710.5%		対照群	20					1	1	19 5.0%	
	正常群	19					0	19	0 %		正常群	18					1	1	17 5.6%	



月間肝癌腹水 0.5 cc を毎週 1 回背部に 10 回接種し、その脾を、正常ラットの腹腔にて包埋したのを実験群とし、正常家兎の脾を正常ラットの腹腔にて包埋したものを対照群とし、無処置の普通ラットを正常群として、各々 8 日目、30 日目に肝癌腹水 0.2 cc を腹腔内に注射した。成績は第 1 表の通りであり、抗腫瘍性ラットの脾移植群においては、64%，感作家兎の脾移植群においては、77.5%の治癒率を示した。

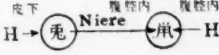
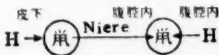
第 2 実験： 冒頭に述べた如くにして、抗腫瘍性を得たラットの肝移植後、14 日目および 30 日目に肝癌腹水 0.2 cc を腹腔内に注射、また感作家兎の肝を移植後、8 日目、30 日目に肝癌腹水 0.2 cc を注射した成績は第 2 表の通りである。

第 3 実験： 同様にして、抗腫瘍性を得たラットの腎を正常ラットの腹腔にて包埋して、同じ日数に肝癌腹水 0.2 cc を腹腔内に注射した成績は第 3 表の如くである。

第 4 実験： 以上の臓器内の血液が、臓器移植の治癒に関係はないかの考えにより、同じようにして抗腫瘍性を有するラット及び感作家兎の血液 0.2 cc を正常ラットの腹腔内に注射したのを実験群とし、無処置のラットおよび無処置の家兎を正常群とし、同様の日数に肝癌腹水 0.2 cc を腹腔内に注射した。以上の成績は第 4 表である。抗腹水肝癌ラットの血液を腹腔内に注射して、14 日目に肝癌腹水 0.2 cc を注射した例中、1 例治癒した外はすべての実験群、対照群も腫瘍死した。抗腫瘍性ラットの臓器を正常ラットの腹腔内に移植した以上の実験を総括して、表示すれば第 5 表の通りである。

第 3 表

抗腹水肝癌白鼠の腎移植実験										腹水肝癌感作家兎の肝移植実験									
日	群	動物	治癒数					腫瘍	治癒	日	群	動物	治癒数					腫瘍	治癒
別	別	数	5以	10以	15以	16以	合計	死	率	別	別	数	5以	10以	15以	16以	合計	死	率
14	実験群	13		1	2	1	4	9	30.8%	8	実験群	9	1		2		3	6	33.3%
	対照群	9		1			1	8	11.1%		対照群	10					0	10	0%
	正常群	9					1	8	11.1%		正常群	7					0	7	0%
30	実験群	10	1	2			3	7	30.0%	30	実験群	7		1	1		2	5	28.6%
	対照群	7				1	1	6	14.3%		対照群	9				1	1	8	11.1%
	正常群	6					0	6	0%		正常群	6					0	6	0%
総計	実験群	23	1	3	2	1	7	16	30.4%	総計	実験群	16	1	1	3		5	11	31.2%
	対照群	16		1		1	2	14	12.5%		対照群	19				1	1	18	5.3%
	正常群	15					1	14	6.7%		正常群	13					0	13	0%



次に感作家兎臓器を正常ラットの腹腔内に移植したのを表示せば第6表の通りである。
抗腫瘍性ラットの臓器移植後、腹水注射までの日数による治癒率の差を比較して見れば、第

第 4 表

抗腹水肝癌白鼠の血液注射実験									
日別	群別	動物数	治 癒 数					腫瘍死	治癒率
			5以 日内	10以 日内	15以 日内	16以 日上	合 計		
14	実験群	12		1			1	11	8.3%
	正常群	7					0	7	0%
30	実験群	7					0	7	0%
	正常群	6					0	6	0%
総計	実験群	19		1			1	18	5.3%
	正常群	13					0	13	0%

腹水肝癌感作家兎の血液注射実験									
日別	群別	動物数	治 癒 数					腫瘍死	治癒率
			5以 日内	10以 日内	15以 日内	16以 日上	合 計		
8	実験群	6					0	6	0%
	正常群	7					0	7	0%
30	実験群	9					0	9	0%
	正常群	6					0	6	0%
総計	実験群	15					0	15	0%
	正常群	13					0	13	0%

皮下 腹腔内 腹腔内

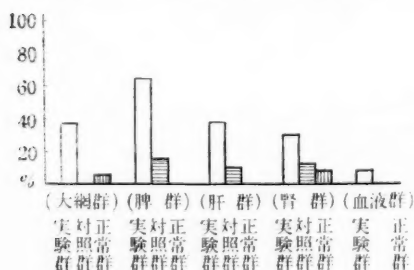
H → (兎) — Blut — (兎) → H

皮下 腹腔内 腹腔内

H → (兎) — Blut — (兎) → H

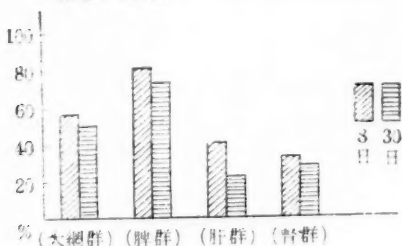
第 5 表

抗腫瘍性ラットの臓器移植による治癒率総計



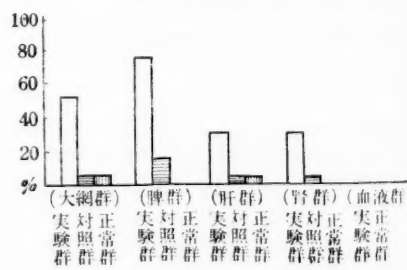
第 7 表

腫瘍腹水感作家兎の臓器移植の日別による治癒率比較表



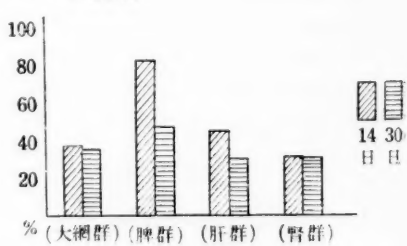
第 6 表

腫瘍腹水感作家兎の臓器移植による治癒率総計



第 8 表

抗腫瘍ラット臓器移植の日別による治癒率比較表



7表の如くである。同様感作家兎臓器移植後、腹水注射までの日数による治癒率の差を比較して見れば第8表の如くである。

総括： 以上の実験を総括して見るに第5表により、1) 抗腫瘍性ラットの臓器移植別による抗腫瘍性の比較は、対照群の治癒率を考慮に入れると、脾、大網、肝、腎の順となる。第6表により、2) 感作兎の臓器移植別による抗腫瘍性の比較は、同様脾、大網、肝、腎の順となるが、肝腎はほとんど変わらない。第7、8表により、3) 臓器移植の抗腫瘍性は時期が経過するにしたがって失われる傾向があるように考えられる。4) 抗腫瘍性ラットおよび肝癌感作家兎の臓器別による抗腫瘍性の比較は、移植臓器により区々で著明なる差はないように考えられる。5) 各移植臓器に含まれる血液はほとんど考慮する必要がないように思われる。

42. エールリッヒ腹水癌の抗腫瘍性について (第2報)

安田龍夫, 三宮 裕, 長谷川悠紀夫, 秋山 勇 (大阪大学医学部第二病理学教室)

On Anti-tumor Factor in Ehrlich Ascites Carcinoma (2nd Report)

TATSUO YASUDA, HIROSHI SANNOMIYA, YUKIO HASEGAWA,
ISAMU AKIYAMA

エールリッヒ腹水癌腹水を背部皮下接種し一定期間を経てできた腫瘍を切除後背部皮下再接種施行により 56.6% の割合に背部腫瘍の消失を認めた。さらにまた摘出を繰返すことにより残りの 52.4% に同様背部腫瘍の消失を見た。このようにして得られた抗腫瘍性マウスの大網を正常マウスの腹腔内に移植することにより 20.8% の治癒率を示したことはすでに発表したところである。(第6回日本病理学会西部地方会)

今回は同様にして得られた抗腫瘍性マウスの脾肝腎およびエールリッヒ腹水癌感作白鼠および家兎の大網脾肝腎移植ならびに血液接種による実験を施行した。

第1実験： エールリッヒ腹水癌腹水 0.025 cc, をいわゆる均一系マウス NA_2 に背部皮下接種し7日目にできた腫瘍を完全摘出後7日目に腫瘍腹水 0.025 cc を背部皮下再接種し治癒したマウスの背部皮下に腫瘍腹水 0.025 cc を接種し同様治癒することを認めたマウスの脾 70 mg までの物1個正常マウス腹腔内に移植後 15 日目, 30 日目に腫瘍腹水 0.025 cc を背部皮下接種した。対照群は正常マウスの同様大の脾を正常マウスの腹腔内移植後 15 日目, 30 日目に, また正常群は無処置の正常マウスの背部皮下に腫瘍腹水 0.025 cc を接種観察した。次にエールリッヒ腹水癌腹水 0.2 cc を体重約 200~250 g の白鼠背部皮下に毎週1回約4カ

第 1 表

抗エーデルリヒ腹水癌マウスの脾移植実験群										エーデルリヒ腹水癌感作白鼠の脾移植実験群										エーデルリヒ腹水癌感作家兎の脾移植実験群									
日別	群別	動物数	治癒日以内	腫瘍死	率	日別	群別	動物数	治癒日以内	腫瘍死	率	日別	群別	動物数	治癒日以内	腫瘍死	率	日別	群別	動物数	治癒日以内	腫瘍死	率						
15	実験群	29	3	1	5	24 17.2%	15	実験群	10	2		2 20.0%	15	実験群	13	1		7.6%											
	対照群	12	1	1	1	8.3%		対照群	10		1 9 10.0%	対照群		10		0 10 0%													
	正常群	10			0	0%		正常群	5		0 5 0%	正常群				0 5 0%													
30	実験群	20	1	1	3	17 15%	30	実験群	10			1 9 10.0%	21	実験群	10	1		10.0%											
	対照群	10	1	1	1	9 10.0%		対照群	10	1	0 10 0%	対照群		7		0 7 0%													
	正常群	10	1		1	9 10.0%		正常群	4		0 4 0%	正常群		5		0 5 0%													
総計	実験群	49	4	2	8	41 16.3%	総計	実験群	20	2	1	3 17 15.0%	総計	実験群	23	1	1	8.6%											
	対照群	22		2	2	20 9.0%		対照群	20		1 19 5%	対照群		17		0 17 0%													
	正常群	20	1		1	19 5.0%		正常群	9		0 9 0%	正常群		10		0 10 0%													
皮下 0.025cc → 腹腔内 Milz → マウス → 皮下 0.025cc → EAC										皮下 0.2cc → 腹腔内 Milz → 鼠 → 皮下 0.025cc → EAC										皮下 0.5cc → 腹腔内 Milz → マウス → 皮下 0.025cc → EAC									

第 2 表

抗エーデルリヒ腹水瘤マウスの肝移植実験群					エーデルリヒ腹水瘤感染作白鼠の肝移植実験群					エーデルリヒ腹水瘤感染作家兎の肝移植実験群				
日別	群別	動物数	治癒数 25以40以55以70以 日内日内日内日内計	腫瘍死 治癒率	日別	群別	動物数	治癒数 25以40以55以70以 日内日内日内日内計	腫瘍死 治癒率	日別	群別	動物数	治癒数 25以40以55以70以 日内日内日内日内計	腫瘍死 治癒率
15	実験群	15	1	6.6%		実験群	15	3	33.3%		実験群	12	1	16.6%
	対照群	9	0	0%		対照群	10	1	10.0%		対照群	8	0	0%
	正常群	5	0	0%		正常群	5	1	20.0%		正常群	5	0	0%
30	実験群	16	1	6.2%	30	実験群	10	1	10.0%		実験群	12	3	33.3%
	対照群	10	0	0%		対照群	10	1	10.0%		対照群	10	1	10.0%
	正常群	10	0	0%		正常群	5		0%		正常群	4	0	0%
総計	実験群	31	1	6.4%	総計	実験群	25	4	24.0%	総計	実験群	24	4	25.0%
	対照群	19	0	0%		対照群	20	2	10.0%		対照群	18	1	5.5%
	正常群	15	0	0%		正常群	10	1	10.0%		正常群	9	0	0%
皮下 0.025cc EAC → 腹腔内 Leber マウス → 皮下 0.025cc EAC					皮下 0.2cc EAC → 腹腔内 Leber マウス → 皮下 0.025cc EAC					皮下 0.5cc EAC → 腹腔内 Leber マウス → 皮下 0.025cc EAC				

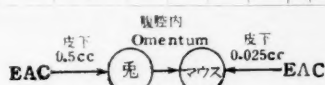
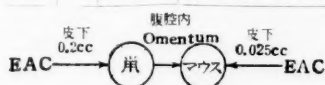
第 3 表

抗エーデルリヒ腹水癌マウスの腎移植実験群										エーデルリヒ腹水癌感作白鼠の腎移植実験群										エーデルリヒ腹水癌感作家兎の腎移植実験群									
日	別	群	動物数	治癒率	治癒数	治癒率	治癒率	治癒率	治癒率	日	別	群	動物数	治癒率	治癒数	治癒率	治癒率	治癒率	治癒率	日	別	群	動物数	治癒率	治癒数	治癒率	治癒率	治癒率	治癒率
15	実験群	20	1	1	2	18	10.0%			30	実験群	12	1	1	1	14	8.3%			総計	実験群	10	1	1	1	9	10.0%		
	対照群	9			0	9	0%				対照群	10			0	10	0%				対照群	8			0	7	0%		
	正常群	10	1		1	9	10.0%				正常群	9			0	9	0%				正常群	5			0	5	0%		
30	実験群	32	2	1	3	29	9.3%			総計	実験群	14			0	14	0%			総計	実験群	18	1	1	1	17	5.5%		
	対照群	19			0	19	0%				対照群	10			1	9	10.0%				対照群	13			0	13	0%		
	正常群	19	1		1	19	5.2%				正常群	5			0	5	0%				正常群	9			0	9	0%		

月間 15 回注射しその脾 70 mg までの物 1 個を正常マウスの腹腔内移植したものを実験群とし、正常白鼠の脾を同様正常マウスの腹腔内に移植したものを対照群とし移植後 15 日目、30 日目に各種瘍腹水 0.025 cc を背部皮下接種し観察した。正常群は無処置のマウスを用いた。またさらに体重約 2500 g の家兎背部皮下に毎週 1 回約 5 カ月間 20 回エールリッヒ腹水瘍腹水 0.5cc を注射しその脾 70 mg までの物 1 個を正常マウス腹腔内に移植し実験群とし正常家兎の脾を同様正常マウスの腹腔内に移植し対照群とし移植後 15 日目、21 日目に各種瘍腹水

第 4 表

エールリヒ腹水感作白鼠の大網移植実験群										エールリヒ腹水感作家兎の大網移植実験群									
日 別	群 別	動物 数	治 癒 数					腫 瘍 死	治 癒 率	日 別	群 別	動物 数	治 癒 数					腫 瘍 死	治 癒 率
			25以 日内	40以 日内	55以 日内	70以 日内	合 計						25以 日内	40以 日内	55以 日内	70以 日内	合 計		
15	実験群	11			2		2	9	18.1%	15	実験群	10			1		1	9	10.0%
	対照群	9		1			1	8	11.1%		対照群	10				0	10	0%	
	正常群	10	1				1	9	10.0%		正常群	5				0	5	0%	
21	実験群	12			1	1	2	10	16.6%	21	実験群	11			1		1	10	9.0%
	対照群	10					0	10	0%		対照群	9				0	9	0%	
	正常群	10					0	10	0%		正常群	5				0	5	0%	
総 計	実験群	23			3	1	4	19	17.3%	総 計	実験群	21			2		2	19	9.5%
	対照群	19		1			1	18	5.2%		対照群	19				0	19	0%	
	正常群	20	1				1	19	5.0%		正常群	10				0	10	0%	



第 5 表

エールリヒ腹水感作白鼠の血液接種実験群										エールリヒ腹水感作家兎の血液接種実験群									
日	群	動物	治癒	癒	数	腫瘍	治癒			日	群	動物	治癒	癒	数	腫瘍	治癒		
別	別	数	25以	40以	55以	70以	合計	死	率	別	別	数	25以	40以	55以	70以	合計	死	率
			日内	日内	日内	日内							日内	日内	日内	日内			
15	実験群	12		1			1	11	8.3%	15	実験群	9					0	9	0%
	対照群	7					0	7	0%		対照群	8					0	8	0%
30	実験群	8					0	8	0%	21	実験群	8					0	8	0%
	対照群	5					0	5	0%		対照群	5					0	5	0%
総計	実験群	20		1			1	19	5%	総計	実験群	17					0	17	0%
	対照群	12					0	12	0%		対照群	13					0	13	0%



0.025 cc を背部皮下接種観察した。正常群は無処置のマウスを用いた。その成績は第1表の如く抗エールリッヒ腹水癌マウスの脾移植群は 16.3 % 感作白鼠の脾移植群は 15.0 % 感作家兎実験群では 8.6%であった。

第2実験： 第1実験と同様にして抗腫瘍性マウスおよび感作白鼠の肝移植後 15 日目、30 日目に腫瘍腹水 0.025 cc を背部皮下接種し、また同様感作家兎の肝移植後 15 日目、21 日目に腫瘍腹水 0.025 cc を背部皮下接種した成績は第2表の如くである。

第3実験： 第1実験同様抗エールリッヒ腹水癌マウスおよび感作白鼠ならびに家兎の腎を正常マウス腹腔内移植後同様日数に腫瘍腹水 0.025ccを接種した成績は第3表の如くである。

第4実験： 第1実験同様にして得られた感作白鼠および家兎の大網を正常マウスの腹腔内移植後同様日数に腫瘍腹水 0.025 cc を接種した成績は第4表に示す如くである。

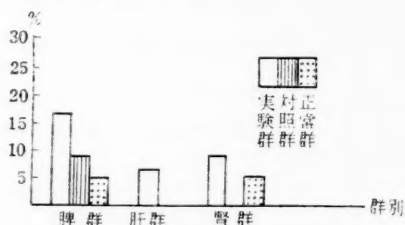
第5実験： 以上の臓器移植実験に臓器内血液の影響を考慮し次の実験を行った。すなわち第1実験同様感作白鼠および家兎の血液 0.025 cc を正常マウス腹腔内に接種これを実験群とし正常白鼠および家兎の血液接種を行ったのを対照群とし、接種後同様日数に腫瘍腹水 0.025 cc を背部接種した成績は第5表に示す如くである。

以上抗エールリッヒ腹水癌マウス。感作白鼠および家兎の移植臓器別治癒率を表示すれば第6表の示す如くである。

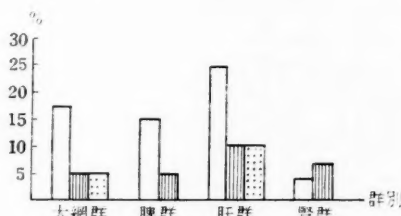
考按： 以上の実験を経括するに抗エールリッヒ腹水癌マウスの臓器別による抗腫瘍性は大網脾肝の順であった。感作白鼠臓器別による抗腫瘍性は肝大網脾腎の順であった。また感作家兎では同様肝大網脾腎の順であるが大網と脾では、ほとんど差異を認めなかった。各移植臓器に含まれる血液はこれをほとんど考慮する必要なしと思わる。抗エールリッヒ腹水癌マウ

第 6 表

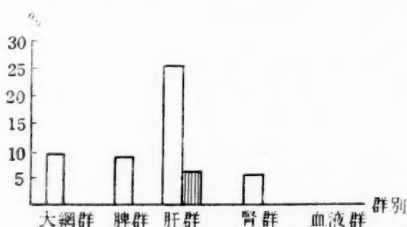
抗エールリッヒ腹水癌マウスの臓器移植による治癒率総計



エールリッヒ腹水癌感作白鼠の臓器移植による治癒率総計



エールリッヒ腹水癌感作家兎の臓器移植による治癒率総計



ス、感作白鼠および家兎別の各臓器移植は總括的に臓器別差あるも感作白鼠群、抗エールリ、ヒ腹水腫マウス群、感作家兎群の順なるも大差は認められなかった。

43. 腫瘍細胞に対する獲得性免疫の遺伝について (予報)

臼淵 勇, 安倍弘昌 (弘前大学医学部病理学教室)

Studies on the Heredity of the Aquired Immunity Against Tumor Cells (A Preliminary Report).

ISAMU USUBUCHI, HIROMASA ABE

I) 実験腫瘍の自然治癒例は再移植に対して強い抵抗を示すことはかねてより知られていたところであり、特に吉田肉腫をはじめとする腹水肉腫の実験において確実にせられた。このことよりさらに進んで皮下に移植せられた腫瘍を積極的に除去することによって再移植に対する抵抗が獲得されることも明らかにされた。これらの事実は腫瘍細胞に対する獲得性免疫の存在を確実に示すものである。一方佐藤(博)は吉田肉腫の自然治癒鼠の子孫は吉田肉腫に対して同様自然治癒傾向を示すことを証明し、梶原もこれを認めている。この事実は自然治癒鼠は本来抵抗を有する系統であってこれが選択されてその子孫に抵抗性系統を生ずると考えるのは遺伝学の一般的常識であるが、自然治癒の原因を吉田肉腫細胞においてみて、この肉腫細胞が何等かの原因によって弱化していたために同一抵抗力鼠間にも種々の異常経過がおきて自然治癒がおきたということも考えてみる必要がある。このことは弘前肉腫および臼淵肉腫の累代においてわれわれが確認しているところであって、自然治癒鼠より移植した腫瘍細胞は他の鼠に移植されるとしばしば自然治癒を示すのである。このように腫瘍細胞に自然治癒の原因があるとすれば、佐藤(博)の実験成績は本来強い抵抗性の鼠の系統があったのではなくて、全く他と同一の抵抗性を有していたものが弱い腫瘍細胞の移植によって、免疫を獲得し、これが子孫に遺伝されたものとも考えることもできる。 II) このような考え方が可能であるか否かを確かめるためにわれわれは全く自由に選択された、 σ の雑系白鼠の皮下に臼淵肉腫を移植し或程度の成長を行ったところでこれを手術的に除去しこれが完全に治癒したところでさらに反復して皮下に数回の移植を試みて完全に免疫をえさせた後にこの σ 、 σ の間に子を生ませて、その F_1 の一部について臼淵肉腫に対して抵抗があるか否かを調査するとともに、残りの部分にはさらに子孫を生じさせてゆく方法を講じて獲得性免疫の遺伝が可能であるかどうかの実験を進めている。 P_1 (σ 90 g), P_2 (σ 90 g) は同様に臼淵肉腫を皮下に移植され、2週間後に場

卵大となったところで手術的に除去された。さらに反復して皮下に移植を行ったが常に移植は陰性であった。この♂、♀の間に F_1 (1), F_1 (2), F_1 (3), F_1 (4), F_1 (5), F_1 (6), F_1 (7) 7匹の子が生まれた。 F_1 (1), F_1 (2) の 50 g の ♂, ♀ 2匹に臼瀾肉腫が移植され9日後に局所に生じた小指頭大の腫瘍は手術的に除去され、さらに1例においては6日後に再発腫瘍が除去された。その後は反復して皮下に移植しても常に陰性となった。 F_1 (3), F_1 (4) はそれぞれ 90 g のところで移植されたが両者ともに豌豆大の腫瘍が形成されて後自然に吸収された。 F_1 (5) は 70 g で皮下移植によって全く腫瘍を生じなかった。 F_1 (6) は 90 g で皮下移植によって豌豆大腫瘍形成後自然に吸収された。 F_1 (7) は 90 g で腹水移植によって22日後に大量の出血性腹水を生じて死亡した。 P_3 (♂ 70 g) と P_4 (♀ 90 g) はともに皮下に移植されて、11日後に鳩卵大の腫瘍を生じて除去されその後は強い抵抗を示した。その♂、♀間に F_1 (8), F_1 (9), F_1 (10), F_1 (11), F_1 (12) の5匹の子孫をえた。その中 F_1 (10) は早期に死亡した。 F_1 (8) 120 g, F_1 (9) 100 g, F_1 (11) 110 g, F_1 (12) 110 g において皮下移植を行ったところ全例が小指頭大より拇指頭大におよぶ腫瘍を形成したが30日より40日に至る間に吸収消失した。【】 この実験成績はさらに続行中であり、現在までの成績は極めて少数例であるが臼瀾肉腫の腹水腫瘍を正常白鼠の皮下に移植した場合29例中22例が死亡していることと比較してみると F_1 においてすでに正常に比してかなりの抵抗性の充進がみられるようである。すなわち P_1 , P_2 の間に生まれた7匹の中で獲得性免疫の実験に使用された5匹についてみると、腹水移植の一例を除いて4匹は自然治癒を示している。また P_3 , P_4 の間に生まれた4匹はすでに体重が100 g以上であったので正常でも時に自然治癒がみられるのであるが、全例が自然治癒したことは同様に獲得性免疫によるものではないかと考えさせるものである。

(文部省科学研究費による)

44. 腫瘍をもってする腫瘍発育抑制の研究

横 田 良 助 (横田医院)

Studies on Inhibiting Influences on the Growth of Tumors Exerted by Inoculation of Tumors

RYOSUKE YOKOTA

実験成績： 白色廿日鼠糖肉腫 1.25 mg を白色廿日鼠に接種して124日後、その73.6倍に当る移植適量を再接種した実験に至るまで、再接種肉腫の発育は全然認められないことを確

認した。このようになった廿日鼠に廿日鼠の癌 (Bashford) を接種すると、対照にほとんど劣らぬ発育を示した。

鼠の異肉腫間の関係はしらべられてないので、廿日鼠糖肉腫と大黒鼠藤縄肉腫との関係を検すると、前接種の 121 日後まで、相互に発育抑制現象を起し得るが、前接種の 129 日後にはこれを認め得ないし、前接種量が影響することを知った。同一臓器に原発した異系または異種動物の癌間の関係はしらべられないので d. b. r. 系茶灰色廿日鼠と白色廿日鼠の乳癌間で実験し、前者の前接種が後者の発育をかなりに抑制することを認めた。また鼠の完成臓器の中、肝臓次で腎臓のみが鼠の肝癌の発育を抑制し得たが弱いと判断し得たと同時に、悪性腫瘍の吸収は、腫瘍が急速に壊死せぬ限り動物に影響が認め難いに反し、完成臓器の吸収は動物の過半数を斃死させることを認めた。肝癌等癌をその可移植動物に接種吸収させた場合は壊死したことが多く、壊死の程度が発育抑制作用を支配し、従って癌を可移植動物に前接種した実験成績は当にならぬことを知った。また肝癌で一旦確実に免疫的になると同一肝癌の移植はすべて陰性に終ることを知った。

以上の実験体験を基に類似実験の成績を検討した結果、移植腫瘍の原発した臓器および種属の関係がそれぞれ個体系統両発生的に近い程、腫瘍相互間の発育抑制現象を強く発現させ得るとの判断に達した。正常ことに胎児組織をもってする腫瘍発育抑制現象も同様の強度関係にただし弱く起し得る。

自然発生病の発生および発育過程のものおよび人工癌生成等への抑制作用は移植腫瘍へのそれと微細な点まで一致するので両作用は直接的の関係にあることを知った。

被動性免疫現象、沈降反応等の免疫血清反応の強度も腫瘍発育抑制現象と並行的の強度に起ることを知った。免疫血清反応は共通抗原の間に起るといわれているがさらにこれを確認するため、実験発生病、免疫血清学、の業績から胎児組織を介在させて腫瘍間の共通抗原の多寡を判断し、これらの作用が共通抗原量に比例的強度で起ること、すなわち個体系統両発生的に近い組織間ほど共通抗原量の多くなる理由を明らかにし、共通抗原がこれら現象の原因であると判断した。共通抗原量の多寡から数理的に中川氏腫瘍診断法および腫瘍発育抑制現象を解説し得ることを知った。これにより中川氏反応の信頼し得ることを知ると同時に、抗原として人の腫瘍の各種臓器に原発したものをを用うれば、さらに鋭敏にかつ臓器的部位診断も可能な反応を惹起し得ると推論した。

腫瘍ヴォールス乃至“因子”は腫瘍細胞成分であると次の如く判断した。“因子”間および“因子”と腫瘍乃至組織との間で行った、“因子”を無力化する免疫力および沈降反応等の血清反応と腫瘍—発育抑制現象、—免疫血清反応とは (Model A) ともにその腫瘍の原発種属、臓

器の系統個体兩發生の親疎關係に比例的強弱關係で起ることを判断し得られ、その間外来因子の介在は認め得ない。すなわち“因子”は免疫的に腫瘍成分と同一の作用をもつ。詳述すれば、正常組織で“因子”を無力化し得るが、癌では肉腫の“因子”を無力化できないことから、 “因子”が細胞成分の性質に支配されていることがわかる。“因子”を如何に純粹にしても兩特異性を有することが証せられている。従つて、“因子”をヴィールスと仮定すれば、濾過性腫瘍の發見毎に組織差、種屬差、未分化度の差毎に一致する抗原を有するヴィールスが發見されることとなり、ヴィールスの種類を無限に想定せねばならぬという誤謬に陥る。“因子”と免疫その他の性質の酷似した細胞蛋白の顆粒が分化方向的に近い非濾過性腫瘍に認められる。例えば Shope 乳癌腫の“因子”とこれが非濾過性癌となった V 2 癌の因子の差は、酷似した顆粒に腫瘍形成乃至腫瘍化能力が微妙に就去したに過ぎないと考察し得る。因子が一般ヴィールスと異り異組織への接触感染を行わぬとの判断は、免疫的にみても妥当である。また“因子”の物理化学的性質、ならびに抗原性、可移植性の障害を受ける条件等も細胞成分の性質に一致する。

以上の判断からは“因子”および“因子”に相似關係の非濾過性腫瘍の因子（超遠心沈渣）を抗原として腫瘍の發育を抑制し得ることを推論し得る。腫瘍の超遠心沈渣を接種して得た抗血清でその腫瘍細胞の可移植性を失わせ得る例もすでにある。超遠心沈渣ことに“因子”乃至“因子”と相似の因子を抗原とする処置は吸収を速めて抗原の壊死を防ぎ、かつ生体との共通成分を除き得られ、腫瘍發育力の中核に撰別的に作用する等の利が推断される。

可移植性を失わせ抗原性を発現させる方法として、液体窒素等による凍結、乾燥および放射能が利用し得ると判断される。化学薬品で可移植性を失わすと、この抗原性も消失することを自己の実験に基づいて判断し得た。

附 議

後藤壽作：私は素質の異つた A、B 2 群のマウスにそれぞれ自家系統マウスに原發した移植腫瘍を移植して兩群ともいつも 100%陽性であった。しかし交叉移植は何回繰り返しても毎回陰性、この數回移植陰性マウスに自己系統の腫瘍を移植すると前同様 100%陽性となる。すなわちこの事實は演者の糖肉腫の發育しなかつたマウスに Bashford 癌の發育したと同意義でこのマウスは前者に対し不感受性で後者に感受性だったことは疑いない。従つて糖肉腫の移植不能マウスを抵抗性獲得の如く解するのは當を得ない。それは先天的の個体素質だからである。同時にこれを基礎にした免疫理論はなりたない。

45. 吉田肉腫の完全な抑制 (第4報)

佐藤 隆一 (佐藤診療所)

Complete Inhibition of the Growth of the Yoshida Sarcoma (4)

RIYUICHI SATO

悪性腫瘍の獲得性免疫(移植抵抗性)の研究は複雑ではあるが、今日までややもすると研究材料の不完全性と、研究例数の不足とがさらにその問題を混乱に導きより複雑な印象をわれわれに与えていると考えられる。私の研究の目的は悪性腫瘍の獲得性免疫を得る一般的な強力な方法を発見し、これを基礎にして自然発生の悪性腫瘍である人類の悪性腫瘍の予防または治療にまで発展せしめんとするにある。従ってまず第一に求めるものは強力な獲得性免疫を得る方法であり、第二がこの一般化であり、第三段階として機序の問題がある。前報¹⁾では吉田肉腫をwistar系ラッテに移植した場合の獲得性免疫については、大体90%以上のwistar系に確実にしかも完全に作る方法を発表した。第4報ではwistar系よりもさらに吉田肉腫に対する移植率の高いS系(雑系)ラッテに関してその約80%に確実な獲得性免疫を獲得させる方法を発見したのでその結果について発表する。

第3報で発表したS系ラッテの吉田肉腫に対する移植陰性動物への転換が同系および異系のパラピオーゼにより180頭中わずかに7頭しかできなかったのである。ところが第3報で予報として発表したwistar系から発生したメチールコラントレンによる皮下肉腫(この原発動物は1952年5月21日メチールコラントレン10mgをwistar系の皮下に注射し、同年10月10日に同系に第一代の移植を行ったもので形態学的には紡錘形細胞肉腫である。)をこのS系ラッテに移植してみたところ表Iに示すが84頭中全例移植陰性であった。これに反してwistar系ラッテは155頭中127頭が移植陽性で腫瘍死し、他は移植陰性であった。第3報に発表したがこのwistar系のメチールコラントレン肉腫を移植して治癒(すべての場合自然治癒する)したS系に、メチールコラントレン肉腫を移植してから25日目に吉田肉腫を腹腔内移植してみたところ、表2に示すが約30%のS系ラッテが確実に吉田肉腫に対して移植抵抗性を獲得した。同種動物の腫瘍でしかもその動物の系には移植性のないものが上記の如く吉田肉腫の移植に対して重大な影響をおよぼしたのである。また移植性がない異種の動物の腫瘍では果して影響を受けるかどうかは興味ある問題である。そこでdba系マウスにメチールコラントレンを皮下注射して発生せしめた肉腫(この原発動物は1953年2月26日メチールコラントレン1mgをdba系マウスの皮下に注射し同年6月16日に第一代の移植を行った。)

をS系ラットの皮下に移植し、移植後24日目に吉田肉腫をこのS系ラットの腹腔内に移植したところS系20頭中全例7日～12日の間に正常経過で腫瘍死した。またS系ラットに移植可能な吉田肉腫以外の腫瘍は如何なる影響をおよぼすかということも機序の問題として必要なことである。そこでS系にメチールコラントレン10mgを皮下注射し発生した肉腫（この原発動物は1952年5月20日メチールコラントレン10mgをS系に皮下注射し同年11月25日に第一代目の移植を行った紡錘形細胞肉腫である。）をS系に累代移植してみたところ合計104頭中腫瘍死したもの92頭、移植陰性なるもの11頭、移植陽性なるも移植してから137日後に小指頭大の発育しか示さなかったもの一頭であった。そこでこの陰性であった11頭のS系にS系のメチールコラントレン肉腫を移植後50日～80日目に吉田肉腫を腹腔内移植したところ34頭は正常経過で腫瘍死し、7頭は自然治癒した。また移植陽性なるも137日目に小

第1表

Wistar系ラットから発生したメチールコラントレンによる皮下肉腫のWistar系およびS系ラットへの移植率

	有効動物総数	移植陽性	移植陰性
S系	84	0	84
Wistar系	193	155	38

第2表

Wistar系のメチールコラントレンによる皮下肉腫をS系に移植し（全例移植陰性）25日後にこのS系に吉田肉腫を腹腔内移植した場合の成績

	有効動物総数	正常経過で腫瘍死	異常経過	
			自然治癒	腫瘍死すまでに20日以上を要するもの
S系	76	47	27	2
対照S系	958	958	0	0

第3表

Wistar系とS系とのパラピオーゼを前報の方法で形成し7日目に切半し、切半後3日目にこの切半したS系にWistar系のメチールコラントレン肉腫を皮下移植し皮下移植後25日目にこのS系に吉田肉腫を腹腔内移植した場合の成績

	有効動物総数	正常経過で腫瘍死	異常経過	
			自然治癒	腫瘍死すまでに20日以上を要するもの
S系	49	9	39	1
対照S系	958	958	0	0

文献：1) 佐藤隆一：癌 Vol. 45, No. 2, 3, : 493, 1954. 2) 佐藤隆一：慶応医学 31 : 123, 1954 3) 佐藤隆一：慶応医学 31 : 329, 1954.

指頭大の発育しか示さないものにS系のメチールコラントレン肉腫を移植してから138日目に吉田肉腫を腹腔内移植したところ移植陰性に終った。第3報で発表した通り同系および異系のパラビオーゼの結果S系はほとんど影響を受けることがなかった。しかし乍らパラビオーゼはそれ自身では表面に表われるほどの強さでないにしても吉田肉腫の移植抵抗性ということに対して何か潜在的な影響をおよぼしているかも知れないことは前から予想された。wistar系のメチールコラントレン肉腫をS系に移植すること、wistar系とS系とのパラビオーゼの作用を加重させてみることは私にとって興味ある問題であった。そこで前報の方法でS系とwistar系とのパラビオーゼを形成し7日目に切半し、切半後3日目にこの切半したS系にW系のメチールコラントレン肉腫を皮下移植し、皮下移植後25日目にこのB系に吉田肉腫を腹腔内移植した場合の成績を表3に示すがS系の約80%に確実な獲得性免疫を成立せしめることに成功した。(2,4)

附 議

後藤寿作：私共は永年マウスの移植性腫瘍に対する感受性の問題を追究し純粋なマウス家系群はその系統のマウスに発生した移植腫瘍に対しいつも100%腫瘍死を来すが他系の腫瘍に対してはいつもり%である。しかもこの場合多く自然治癒を来す。この意味から演者の免疫が成立した動物はもともと自然治癒動物換言すれば不感受性動物であったと考える。

46. ラットの吉田肉腫に対する感受性に関する研究 特に感受性予知法について

田 部 井 和 (神戸医科大学細菌学教室)

A New Method for Determining the Host Resistance to Yoshida Sarcoma in Rats.

KANAFU TABEYI

市販雑種ラットの平均核数の正常値はすべて1.30以下で、これらはその正常末梢血液像に現われる一定所見の有無すなわち嗜中性球の幼弱型あるいは3.5%プラズマ球あるいは10%以上の嗜エ球あるいは以上の単球の中のいずれか一つあるいはそれ以上が認められるものと、これらの所見が全く認められないものとの2群に分類される。これら2群に属する動物に種々な量の吉田肉腫細胞を腹腔内に接種し、接種後における腹腔内腫瘍細胞の消長ならびに内部諸臓器の病変の程度を比較して個体の吉田肉腫細胞感染に対する感受性を検査した結果と正常末梢血液像に現われた一定所見との関係を検討し次の結果を得た。すなわち、ラットの吉田肉腫細胞感染に対する感受性には個体差が存在し、この個体差は腫瘍細胞を1万乃至10万個接種し

た場合に著明に現われ、ラッテの吉田肉腫細胞感染に対する感受性と正常末梢血液像に現われる上述した一定所見の有無との間には密接な関連性が存在し、正常末梢血液像に上述の如き一定所見を有するものはすべて弱型に属し、しからざるものはすべて強型に属する。従って、ラッテは正常末梢血液像に現われる一定所見の有無を検査することによって個体の吉田肉腫細胞感染に対する感受性を確実に予測することができる。因に上述の強弱 2 型の分類標準は、マウスの結核あるいは腸炎菌感染等に対する強弱 2 型の分類標準と全く同様である。

附 議

井坂英彦： 演者の御話になった血液像は何か細菌などの感染と関係があるか否かを尋ねたい。一見健康と思われる動物でもしばしば細菌その他の感染がしばしばみられ、そのような動物では腫瘍細胞の増殖が悪いことがわかっているのだ。

田部井和： この実験には 120 匹のラッテを供試しておりますが、これらの動物においては他の細菌性疾患を有すると考えられるものは皆無であった。

V. 細胞学 Cytology

47. ヒノン腹水癌の病理形態学的研究 (第 1 報)

植 草 富 二 郎 (千葉医科大学病理学教室)

Patho-morphologic Studies on Aseites Quinone-Carcinoma (Report 1)

TOMIJIRO UEKUSA

ヒノン癌の皮下移植腫瘍を腹腔内に移植することにより出血性腹水癌を得られることはすでに知られており、これを利用しての実験報告もなされている。この腹水癌の癌細胞は過酸化酵素反応陰性で、また未熟な分裂増殖の著しい癌細胞は中性赤で染色陽性の顆粒が認められ、染色体数は四倍体であること等はすでに報告されている。

今回は病理形態学的に、この腹水癌における癌細胞を系統的に調べて見た。腹水塗抹標本は主にメタノール固定の後、ギムザおよび Pyronine-Methylgreen 染色とし、位相差顕微鏡標本は腹水 1 滴にロック氏液 1 滴を混和し周囲をパラフィンで封じたものを摂氏 37 度の恒温で検鏡した。

本腹水癌における癌細胞は主に核型の特徴から、1) 卵核型、2) 分葉核型、3) 多核型、4) 変性核型の各癌細胞に分けられる。1) 卵核型癌細胞は円形、楕円形で原形質は塩基性、中に均等微細な空胞形成があり、時に核周明庭、アズール顆粒および赤白血球貪食が見られる。核は多く一極に偏し水泡性で染色質に富み、1 乃至 2 個の核仁を有するもの多く、核型は通常円

形、腎臓形および楕円形を示す。細胞の大きさは 16μ から 50μ で小なるほど若く、大なるほど空胞形成が大小不同となる傾向を有する。数個の癌細胞が原形質性に連絡していることや原形質内に **Pyronine** 顆粒の多いのも、この卵核型で、また位相差顕微鏡において原形質内に強屈折性の顆粒運動が極めて活潑で、同時に核内においても強屈折性の部と弱屈折性の部との流動、すなわち核内流動が著明に見られ、24 時間後においてもなお旺盛である。この卵核型癌細胞は腹水癌の主細胞と考えられ、全癌細胞を平均して、その 70% を有す。2) 分葉核型癌細胞は核型が馬蹄形、棍棒形乃至細長な核であたかも手拭を絞る如く捻れたものや、蛇行したもの等極めて多型性を示すがいずれも 1 核からなっている。原形質内における均等微細な空胞形成、白、赤血球貪食核質の性状、**Pyronine** 顆粒の分布、位相差顕微鏡所見等は卵核型とほとんど類似し、大きさも 20μ から 45μ を示す。この分葉核型は全癌細胞の平均 25% に見られる。分葉核型癌細胞は卵核型癌細胞の変化したものと考えられる。3) 多核型癌細胞の内本腹水癌で最も多く見られるのは 2 核で、その他 3 核、4 核があるが 5 核以上は非常に稀である。この種癌細胞は一般に大きく 35μ 前後で全癌細胞の平均 2.5% に見られる。大きさの多少不規則な空胞形成が一部に見られたとえ均等微細な空胞形成があっても卵核型、分葉核型に比し粗となる。2 核型には時に赤白血球貪食を認める。多核型にはほぼ同大の核を有するものと、大小不同の核を有するものと存し、同大の核を有する多核型は無糸分裂の **Segmentation** に相当するもの、大小不同の核を有する多核型は無糸分裂の **Fragmentation** に相当するものにより形成される。この種癌細胞の **Pyronine** 顆粒、位相差顕微鏡所見等は無糸分裂のところで詳述する。4) 変性核型癌細胞は非常に大きく 40μ から 60μ を示す。原形質内には大小不平等の空胞形成があり、塩基性も弱くまた原形質自身の輪廓も非常に不規則なジグザグを取り、核は核膜不明瞭で核実質内にも空胞形成が見られる。核融解、核崩壊も多い。**Pyronine** 顆粒もほとんどなく、位相差所見でも卵核型、分葉核型で認めた顆粒運動および核内流動なく、静止の状態を示す。この種細胞は **Nekrobiose** の状態を過ぎて細胞死へと近づいておられると思われる。

次に細胞分裂であるがこれに 1) 有糸分裂、2) 無糸分裂がある。1) 有糸分裂は少数乍ら各 Phase が見られる。しかし長時間を要すると思われる **Prophase** が非常に少く、**Mitose**, **Anaphase**, **Telophase** はさらに少い。組織培養、組織呼吸代謝および移植日数等を考慮すると生体外における有糸分裂は相当長時間を要すると考えられる。しかし本腹水癌の細胞増殖は有糸分裂により行われる。2) 無糸分裂は全癌細胞の平均 3% に見られ、これに **Segmentation** および **Fragmentation** の 2 型がある。a) **Segmentation** はあたかも左右の腎臓が癒合したと仮定してこれを引き離す如くほぼ同大の大きさの核に分裂するもので、

分裂完了後は多核型のところで述べたように同大の核を有する多核型癌細胞となる。この種細胞は原形質内の空胞形成も均等微細で、Pyronine 顆粒多く、位相差所見も原形質内顆粒運動、核内流動活潑である。b) Fragmentation は核の一方に突起ができ縊れて不同大の大きさの核に分裂するもので、分裂完了後は不同大の大きさの核を有する多核型癌細胞となる。この種細胞は原形質内空胞形成は不平等で、Pyronine 顆粒も少く、位相差所見で顆粒運動および核内流動は不活潑である。以上の所見から考えて Segmentation は進行性、Fragmentation は退行性と思われる。3核、4核の場合は Segmentation だけからできるものと、Segmentation に Fragmentation が加わった場合があるが、Fragmentation から Segmentation は起らない。なお異常分裂としての多極性分裂、非対称性分裂、過および減色質性分裂等はほとんど認めない。

次に腹水癌の各時期における癌細胞の分布は以下の通りである。皮下腫瘍腹腔内移植によって発生した初代出血性腹水癌は早くて移植後5日に陽性となり14日目には腹膜、脾、腸間膜等に応汎な癌浸潤を来してマウスは死亡する。移植後5日に見られる出血性腹水癌は小型卵核型最も多く50%、分葉核型42%、無糸分裂6%、多核型2%で10日目になると小型卵核型51%、分葉核型36%、無糸分裂8%、多核型5%の他に少数の有糸分裂を認め14日目には大型卵核型85%、分葉核型11%、無糸分裂1%の他に少数の多核型および変性核型が見られる。すなわち10日目までの腹水が卵核型の小型な20 μ 前後の幼若癌細胞最も多く、一部有糸分裂ならびに多数の無糸分裂を有し、変性核型のないことは、この時期が腹水癌としての増殖力が最も旺盛で次代移植も理想的である。初代腹水0.2cc位を他のマウスの腹腔内に注入して得た2代目出血性腹水癌は、腹水を得るまでに20日位を要し、30日で軽度の癌浸潤を脾、腸間膜に來して死亡する。2代目で20日頃採取した出血性腹水は比較的大型卵核型61%、分葉核型22%、多核型11%、変性核型4%、無糸分裂2%で26日および28日採取の腹水では大型卵核型73%、分葉核型20%、多核型1%、変性核型5%である。すなわち腹水2代目は卵核型でも大型多く、分裂像少く、変性核型の多いことは腹水癌の増殖力の全盛期をすぎているが2代目腹水の3代目への移植はなお可能である。2代目同様2代目腹水0.2ccを他マウス腹腔内に注入すると30日位で一過性軽度の腹水を得るが他臓器への癌浸潤は認めない。この3代目30日目に採取した出血性腹水は癌細胞非常に少く95%の大型卵核型と4%の変性核型で分裂像は非常に少い。4代目への移植は多く不成功に終る。私共はたまたま2代目腹水で移植後18日の時軽度の出血性腹水が28日目採取の時は乳白色の性状を有する癌性腹水となり、マウスは30日目に大豆大の数個の癌結節を脾、腸間膜に來して死亡した例を経験した。この乳白色の性状を有した癌性腹水の癌細胞は大型卵核型63%、分葉核型26%、無糸分

裂8%, 変性核型3%で、この腹水 0.2 cc 宛を3匹のマウス腹腔内に注入したところ内2匹に少量宛の乳白色の性状を有する癌性腹水を16日目に得、マウスは30日目に死亡したがこれらには癌浸潤なく腹水の癌細胞は大型卵核型70%, 分葉核型20%, 変性核型10%であった。

以上要約するに: 1) 本腹水癌は卵核型癌細胞が主で、小型ほど未熟で増殖力が強い。2) 若い癌細胞ほど均等微細な空胞形成があり変性化するに従い不平等粗大な空胞形成となる。3) 分葉核型は卵核型癌細胞の異型化したもの。4) 若い卵核型癌細胞ほど Pyronine 顆粒、原形質内顆粒運動、核内流動活潑である。5) 多核型癌細胞に2種あり。一はほぼ同大の核を有する多核型で無糸分裂の Segmentation に由来し進行性、他は大小不同の核を有する多核型で無糸分裂の Fragmentation に由来し退行性である。6) 初代腹水を次第へ移植する場合、早期腹水程腹水癌の発現率が高い。

48. 弘前肉腫における第Ⅰ型と第Ⅱ型との関係について

白淵 勇, 小関哲夫, 寺島大観, 芳賀富弘, 高田敏郎

(弘前大学医学部病理学教室)

Studies on the Relation between the First and Second Types of the Hirosaki Sarcoma

ISAMU USUBUCHI, TETSO KOSEKI, TAIKAN TERAJIMA,
TOMIHIRO HAGA, TOSHIRO TAKADA

Ⅰ) 弘前肉腫の白鼠における長期の腹水累代においてその経過に種々の型が分類され、原発以来約1年間の累代に主としてみられた主に淋巴節に高度の腫瘍を形成して、比較的長い経過(約2週)を示すものを第Ⅰ型とし、これに反してその後の累代特に Wistar 系白鼠累代後に現れた高度出血性腹水を伴って短期間(1週以内)に死亡するものを第Ⅱ型としてともに主として diploid 型の染色体を有するものを発表した。一方 tetraploid 型の染色体を有する新系をえてこれを累代して第Ⅲ型とし、この第Ⅲ型より2回におよんで diploid 型への転化をみたことよりこれらの各型は相互に環境に応じて変化しうるものであらうと発表した。

Ⅱ) われわれはその後の第Ⅱ型に当る高度出血性腹水を伴う型のものを累代して再び第Ⅰ型の腫瘍型に転化しようと努力したのであるが、しばしば第Ⅰ型に相当するものを得て、10代あるいは20代の累代を行ったのであるが、再び第Ⅱ型の出血性に転化して容易に安定した第Ⅰ

型をうることはできなかった。一方第Ⅲ型の tetraploid 型はその後の累代において極めて安定で、今日まで 80 代、1 年 2 カ月の累代を行っている。

この成績について考察してみると、第Ⅰ型と第Ⅱ型の間の相違は第Ⅰ型および第Ⅱ型と第Ⅲ型の間の相違と同一基準によって律せられないものがあるのではないかと考えさせられる。このような考えに立って第Ⅰ型と第Ⅱ型の出現を移植表について考察してみると、第Ⅰ型の多い累代の際には自然治癒例が混在し、末梢血にも一般に遅れて出現し、淋巴節転移も同一移植日数について比較すると第Ⅰ型の腫瘍型がおくれている。われわれは弘前肉腫の発見以来高度の腫瘍を形成し、濃厚な腹水を大量に生じて、末期には大量の腫瘍細胞が末梢血に出現する第Ⅰ型を本来の型と考え早期に高度の出血性腹水を伴って死亡する第Ⅱ型を異常な経過、あるいは第Ⅲ型への移行型と考えたのであるが、ここにおいて従来の考えをかえて弘前肉腫の理想的最良の条件の腫瘍は第Ⅱ型の出血性腹水型であり、腫瘍形成の第Ⅰ型はむしろ抑制された増殖状態にあるものではなかろうかとの考えの下に累代を行ってみると、果して第Ⅰ型と第Ⅱ型の転換が自由にえられたのである。第Ⅰ型すなわち細菌感染を除去して比較的大量 (0.1~0.2 cc) 純培養腹水を 4~5 日毎に 70~100 g の白鼠に累代を反復してゆくと数代の経過で 4~8 日でほとんど全例が早期出血死をとげるようになる。末梢血には 4~5 日で全例に腫瘍細胞が出現し、撲殺して淋巴節を検査すると、腸間膜、胃周辺、後腹膜、縦隔洞淋巴節に 4~5 日で辺縁洞より侵入増殖する腫瘍細胞を毎常みるのである。この第Ⅱ型弘前肉腫の累代において出血性腹水となつてから数日たって腫瘍細胞に変性現象のみられるものを移植するともはや出血性腹水を生ぜず、末梢血への出現はおくれ、腫瘍形成もおくれて長期の経過を示してくる。この腫瘍腹水をさらに末期において移植してゆくと大多数のものは第Ⅰ型の経過をとってくる。すなわちこの状態は弘前肉腫の当初の累代にみられた第Ⅰ型に相当するものである。

Ⅱ) この実験成績に基いて弘前肉腫の第Ⅰ型、第Ⅱ型、第Ⅲ型の相互関係を考察すると、第Ⅰ型および第Ⅱ型はともに淋巴肉腫であつて、diploid 型の染色体を有するものを主体とし、第Ⅰ型は増殖の減退した時期に当り、第Ⅱ型は増殖力の亢進した時期に相当するものであつて、その相違は極めて少く容易にかつ自由に転換できるのである。これに反して第Ⅲ型は第Ⅰ型、第Ⅱ型との間に染色体数が tetraploid 型が主体であることに大きな差を示すとともに、墨汁食能陽性の細胞をも含んでいることによって淋巴肉腫より細網肉腫への移行を示す位置にあるものと考えられる。

(本研究は文部省科学研究費による)

49. Cholesterol 添加による D.A.B. 発癌過程における

白鼠肝のミトコンドリアの形態学的観察

福岡 善晃, 板野 龍光 (奈良県立医科大学病理学教室)

Some Morphological Observations on Mitochondria in the Hepatic Cells of the Rats in the Course of P-Dimethylaminoazobenzene Carcinogenesis Supplemented with Cholesterol.

TOSHIAKI FUKUOKA, TATUMITU ITANO.

実験的肝癌の発癌過程における肝細胞のミトコンドリア (M) に関して、富田、神谷、高木らの O.A.T. あるいは D.A.B. オレフ油を投与せる大黒ネズミ肝細胞の M についての成績がある。これらによると、正常肝細胞の M は多数で好塩基性細胞、結節状肥大細胞、肝腺腫細胞、癌細胞の M は減少し、微細な M 顆粒として、散在乃至不規則に存在するとなし、これらの細胞内脂肪および糖原は弱陽性乃至陰性であるという。また糖原、脂肪の含有量の増加に従って M は減少し、かつ太さを増すという。さきに板野は D.A.B. 溶媒にラウリン酸エチル・エステルを用い、発癌が促進されることを報告した。われわれは同様な実験において、肝細胞の M が如何に変化するかを追求した。すなわち D.A.B. 投与大黒ネズミを 1, 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22 の各週に 2 乃至 8 匹をとり、その肝を厚さ 5 mm, 縦横 1.0 cm 位の小片となし、可及的速やかに Reguad 氏液に投じ、一部は Kloster 氏液に固定した。M 染色は鉄ヘマトキシリン法を主となし、別に Bailey-Davis 氏法を併用した。なお残部組織を各々ホルマリン、アルコールに固定し、H.E 重染色、脂肪染色 (Sudan III), 糖原染色 (Best 氏 Carmine)

第 1 表
発癌過程における肝細胞の肝小葉内層の出現状態

肝細胞	小葉内層	週		1		2		4		6		10		12		18		22	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
萎縮・変性		+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
幼若		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肥大		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
核分割		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
好塩基性		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
結節状肥大形成		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
腺腫		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
癌		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

註: I; 中心層, II; 中間層, III; 周辺層。

を施し検索の参考にした。成績は表の如くである。第1表は、発癌過程における肝細胞の肝小葉内各層の出現状態を示す。これによると、萎縮・変性細胞は1, 2週に強く、主として中心, 中間層に多数, 以後漸次減少し, 小葉内分布は不規則になる。幼若肝細胞は6週, 肥大および核分裂相像を示す細胞は2週, 好塩基性細胞は6週, 結節肥大形成細胞群は10週に初めはいずれも周辺乃至中間層に出現, 実験日数の増加に従って小葉各層に出現するに到る。肝腺腫細胞, 癌細胞の出現は, おそく22週に中間乃至周辺層に出現する。なお脂肪は1~4週までは主として周辺層に認められ, 以後不規則に小葉各層に出現する。糖原は不規則に認められるが一般に中心, 中間層に出現する。第2表は, 発癌過程における肝細胞のM, 脂肪, 糖原所見を示す。これによると, 正常肝細胞のMは多数, 主として細型糸状および中型桿状のMがビ

第 2 表

発癌過程における肝細胞のミトコンドリアについて

肝細胞 細胞 内含有物	正 常		萎 縮 ・ 幼 若 肥 大		核 分 割		好塩基性 肥 大 形 成		結 節 状 腺 腫 癌	
	数	多	小	小	多-中	中-小	小	中-小	小	小
ミトコンドリア	分布	ビマン性	密集状或は凝集状時に消失	核の両端に密集偏在。或は核膜乃至細胞膜に密集	ビマン性	ビマン性時に胞体の両端に密集偏在	ビマン性	ビマン性	ビマン性	ビマン性(異型の強い細胞では欠如)
	形態	主として中型中桿状体及び球状体及び小数の短桿状体を混じえる	中型中桿状体	細型糸状体及び球状体	中型中桿状体及び球状体	染色性や低下せる中桿状体及び球状体	細型乃至中型中桿状体及び球状体	細型乃至中型中桿状体及び球状体	細型乃至中型中桿状体及び球状体	細型乃至中型中桿状体及び球状体
グリコーゲン		(+)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)
脂 肪		(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

マン性に存在する。萎縮・変性細胞のMは少数, 濃染せる中型中桿状, 大型球状のMが密集散在するが萎縮変性度が強くなるに従って凝集状となり, 時には融解, 崩壊し消失するに到る。幼若細胞のMは少数, 細型糸状のMが核の両端, 核膜乃至細胞膜周辺に密集偏在する。肥大細胞のMは中等乃至多数, 主として中型中桿状・短桿状のMがビマン性に存在する。核分裂相像を示す細胞のMはやや少く, 染色性低下せる中型中桿状・球状Mがビマン性, 時には胞体の両端に密集偏在する。好塩基性細胞のMは少数, 細型乃至中型中桿状・球状のMがビマン性に存在する。結節肥大形成細胞のMは中等乃至少数, 中型中桿状・短桿状のMが主で, ビマン性あるいは不規則に存在する。腺腫細胞, 癌細胞のMは僅少, 主として中型球状Mがビマン性ある

いは不規則に散在する。異型度の強い癌細胞ではしばしばMは欠如する。糖原は正常細胞に陽性、萎縮・変性細胞、結節状肥大形成細胞群は弱陽性乃至陰性、肥大細胞、腺腫細胞、癌細胞等は陰性である。脂肪は退行変性を示す細胞のみに陽性である。以上の成績から発癌過程における肝細胞の出現期および分布密度は Cholesterol 添加群、非添加群間に著しい差を認めないが添加群においてはやや早期に出現する傾向がある。脂肪の出現は1~4週までは添加群に強い傾向が窺われる。次にMに関しては、肝細胞のうち、結節状肥大形成、肝腺腫、癌細胞のMの減少、分布密度の疎および形態学的変化の認められない事実は従来のべられている所見に一致するが、これら細胞のM数は正常肝細胞に比し減少の程度が著明である事実は発癌特異の所見と見做される。なお脂肪あるいは糖原の増減に伴うMの変化は認め難い。Cholesterol 添加による肝細胞のMの形態、分布、数の変化は認めない。

50. MTK. 肉腫 III の生きている腫瘍細胞における

ミトコンドリアの観察

牧野佐二郎, 中原 皓, 岡田正 (北海道大学理学部動物学教室)

Observation of Mitochondria in Living Tumor Cell of the MTK-sarcoma III.

SAJIRO MAKINO, TADASHI A. OKADA, HIROSHI NAKAHARA,

腫瘍細胞に含まれているミトコンドリアの性状、形態を追究する目的で、MTK-肉腫IIIを用いて、生きている細胞におけるミトコンドリアの行動を移植一代を通じ、位相差顕微鏡による生体観察法により観察した。ミトコンドリアの形状、数、配列状態は腫瘍細胞の activity によって異なるようであるが、観察の結果、ミトコンドリアは糸状、棒状、粒状をていし、その大きさは小さきまでである。またミトコンドリアの1細胞あたりの数にも一定性がなかった。糸状、棒状のミトコンドリアは核の陥凹部を中心として放射状に配列する。粒状のものは特定の配列を示すことなく細胞質全体に分布する。分裂過程における行動をみると、分裂前期においてはミトコンドリアは休止期におけるその形状を変化することなく、糸状あるいは棒状をていし放射状配列をなす。中期になると糸状、棒状のミトコンドリアはみとめられなくなり、粒状のミトコンドリアが細胞質全体に分布するようになる。後期および終期においてもミトコンドリアは特別の動きを示さず細胞質全体に分散する。

MTK-肉腫IIIを移植した動物の移植一代(全生存期間)を通じて、腫瘍細胞内にみられるミトコンドリア(糸状、棒状、粒状)の行動変化を連日観察した。同じ材料において生体観察

に平行してアセティック・ダーリア標本を製作して腫瘍細胞の分裂頻度を調べた。糸状のミトコンドリアを持った細胞は移植後4～5日目に最高の出現頻度(62.3%)を示し、棒状のミトコンドリアをもった細胞は移植後1～2日目に多くみられ(48.2%)、粒状のミトコンドリアをもった細胞は宿主の死亡前日頃にその出現頻度は最高に達する(68.9%)。この結果を同一腫瘍動物の腫瘍細胞の分裂頻度と比較してみると分裂頻度は移植後4～5日目に最高(3.8%)になり、それ以後は漸次減少する。腫瘍細胞の分裂増殖は移植後4日目前後に最高に達するが、糸状のミトコンドリアの存在する細胞も同様にその時期に最高の出現頻度を示す。その後、分裂細胞の減少と平行して糸状のミトコンドリアをもつ細胞の出現頻度も次第に減少し、異常崩壊細胞の増加と平行して粒状のミトコンドリアをもった細胞が増加する。この事実から腫瘍動物の生存期間を通じ、特定の形態をしたミトコンドリアを持った細胞の出現頻度と腫瘍細胞の増殖度との間に平行的な関係が認められる。

この問題をさらに実験的に確めるべく、化学薬品を用いて実験を行った。d-Peltatin を実験動物の体重1 kg に対して注射量25 mg の割合で MTK-肉腫 移植後4日目の動物に注射し、ミトコンドリアの形態的变化を追求した。処理前の腫瘍細胞内のミトコンドリアの形態は糸状、棒状で、粒状のものはほとんどみられなかった。注射後5～6時間で崩壊した細胞が多数みられるようになる。それらの崩壊細胞の多くは粒状のミトコンドリアをもっている。注射後12時間目頃に崩壊細胞にまじって正常な形態をした腫瘍細胞がみられる。これらの細胞のミトコンドリアは糸状をている。以後時間の経過とともに糸状のミトコンドリアをもった腫瘍細胞の数が増加する。

以上の実験観察より、腫瘍細胞内にふくまれるミトコンドリアの行動は腫瘍細胞の代謝活動と密接な関係をもち、ミトコンドリアは腫瘍細胞の生理的機能の変化にともない形態的の性状を変化することが明らかになった。

(科学研究費補助)

51. ラットの自由細胞性腹水肝癌(渡辺)の一系統

渡 辺 文 友, 東 緑

A Strain of Free Cell Ascites Hepatoma (Watanabe) of the Rat.

FUMITOMO WATANABE, MIDORI AZUMA

(Institute of Domestic Animals and Experimental Medicine,
Nagasaki University School of Medicine.)

We have succeeded to transform a solid walnut-sized tumor, which showed mucoid fluid on the cut surface, developed in the liver of a rat, which received

repeated subcutaneous injections of 2 cc of heated water of the temperature of 72 C 2 times a week during a year, into a free cell ascites tumor by intraperitoneal injection of saline suspension of the tumor tissue (Gann, 1954).

The free cell ascites tumor has been successively transplanted into the rats of the same strain by intraperitoneal injection of hemorrhagic ascites containing tumor cells for more than 50 generations. Histologically a broad layer of connective tissue and large number of dilated capillaries were observed in the border between tumor and liver tissue, and nodular proliferation of liver cells, which formed the inner layer of cysticercus wall covering the liver tissue near the border between tumor and liver and in shape resembling tumor cells, seemed to show the possible origin of the tumor from the changed liver cells of inner layer in the cysticercus wall of the rat.

The primary tumor as well as transplanted tumor consisted of two types of cells and syncytial polynuclear giant cells. Stroma was hardly recognizable. Capillaries and blood cavities were rarely observed. Mitotic figures frequently occurred. Tumor cells resembling liver cells in primary tumor had mostly light and round or ovoid nucleus with 1-2 nucleoli and have polyhedral fine vesicular cytoplasm. Small cells resembling Kupffer's cells possessing strong basophilic ovoid or spindle shaped small nucleus, distributed in disorder among larger tumor cells. Erythrophagia of the small cells was frequently observed.

The transitional form of tumor cells between liver cell and cells resembling Kupffer's cells were seen. Syncytial polynuclear giant cells with 3-15 nuclei appeared here and there among tumor cells. In the neighboring part of the broader layer of connective tissue in the border between tumor and liver, tumor cells changed into spindle form together with connective fibres gave an impression of spindle cell sarcoma. Polymorphism of tumor cells in part was thought of polymorphocellular sarcoma.

In the subcutaneous or intraperitoneal nodular tumor in transplanted rats, the tumor cells increased the size of nucleus and polyhedral cytoplasm, but the grade of polymorphism of the cells increased after about 10th generation.

The groups of tumor cells frequently surrounded by fine capillaries, composed of a layer of endothelial cells, appeared in several early generations and observed as cancer cell nests specific to hepatoma. Metastasis was usually seen in mediastinal lymph nodes of transplanted rats. Average survival times of tumor bearing rats were 13 days. The free cell ascites tumor was successively transplantable in pleural cavity by intrapleural injection of ascites fluid containing tumor cells, and produced hemorrhagic pleural fluid containing tumor cells as ascites in abdominal cavity of rat.

The ascites tumor tended to be mucoid with mucoid degeneration of free

tumor cells in peritoneal cavity by unknown cause.

Sometimes several deposits of saya-bean-sized or finger-tip-sized soft masses composed of tumor cells were observed freely isolated in abdominal cavity of later period of survival of tumor bearing rats.

Tumor cells in the hemorrhagic ascites of transplanted rats, multiplied in form of isolated free cells without forming hepatoma island from the beginning of transformation into ascites form, and the free tumor cells in abdominal cavity consist of polynuclear, large mononuclear, middle-sized and small cells containing usually one or two large round nucleoli. Nuclei of tumor cells in ascites were frequently prominent, and the cytoplasm of the cells showed two layers by Giemza staining. Ameboid movement and the erythrophagia of smaller tumor cells were observed by phase microscope.

Examination of chromosome numbers in mitosis of the free tumor cells in ascites showed $2n$, $4n$ and more chromosome threads. The numbers of tumor cells of hypertetraploid chromosomes in almost pure culture on the 5-6th day after intraperitoneal transplantation were most frequently observed.

Mitotic frequency of tumor cells reached the highest grade on the third day after intraperitoneal transplantation. Abnormal mitotic figures were frequently observed in early days of transplantation.

Under consideration of the histological and biological observations, the primary tumor appeared in liver of rat receiving repeated injections of heated water, seemed to be a specific form of a solid hepatoma, which perhaps originated from changed liver cells in the inner layer of *Cysticercus* walls of rat liver.

The liver cells of the inner layer of *cysticercus* of the rat concerned was perhaps cytologically changed by physical and chemical effects of eggs or worm bodies of *Cysticercus fasciolaris* and were thought to acquire secondarily the character of forming free tumor cells in ascites, producing polynuclear cells and polyploidy of chromosomes.

These properties of solid hepatoma continued in the cells of ascites hepatoma, transformed artificially into a special form of free cell ascites hepatoma.

The effect of the repeated subcutaneous injections on the forming such rat hepatoma, originated probably from *cysticercus* wall of rat liver and transformed into free cell ascites hepatoma, is not yet determined.

(文部省科学研究費による)

52. 白鼠の体細胞, 腫瘍細胞の染色体比較

熱海 明, 堺 鉄 彌 (山形県衛生研究所病理科)

Comparison of Chromosomes in Somatic Cells and Tumor Cells of the White Rat

AKIRA ATSUMI, TETSUYA SAKAI

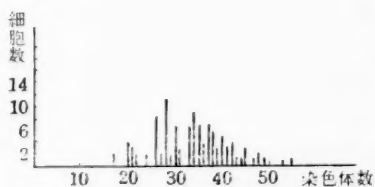
われわれは吉田肉腫(悪性腫瘍)細胞の異常分裂乃至は分裂の異常と思われるものについて研究中であったが, 普通の悪性腫瘍細胞に対して如何なる差異があれば異常と考うべきか, さらにまた普通とか正常とかいうものは如何なるものをいうのか等という根本問題に逢着した。しかしこの問題の解決のためにはまず第一に正常白鼠の体細胞あるいは性細胞を研究して見る必要があると痛感した。

実験材料ならびに方法: ①当時別の目的をもって吉田肉腫の白鼠腹腔内一粒移植を行っていたが, 移植後1週間位経つと腹水中の単球がしばしば分裂している像を見たのでまず単球分裂の観察を行うことにした。しかし一粒移植の方法では著しくは分裂像が殖えないので, いろいろの薬剤を注射して分裂頻度を殖やす方法を行つたが, ポリペプトン水が最も好成績を示した。すなわちポリペプトン水約2ccを腹腔内注射して1~2週間後単球の分裂像(中期以外も含めて)は単球5000個中38個すなわち0.76%を示し, 対照に比し約10倍に増加しているので単球分裂像観察は割に容易となった。②その他の正常細胞としては去勢術により剔出した睪丸の性細胞を用い, ③比較上の白鼠悪性腫瘍としては腹水肝癌 ~130, ~7974をそれぞれ一匹の白鼠に普通量移植し, 動物が死亡するまで毎日腹水を採取して観察した。④固定染色

表 1

白鼠腹水中単球の染色体数

白鼠腹水中単球の染色体数



染色体数	細胞数	百分率
15~19	2	1.77%
20~24	11	9.73
25~29	24	21.24
30~34	26	23.01
35~39	27	23.89
40~44	14	12.39
45~50	7	6.19
51~54	1	0.89
55以上	1	0.89
合 計	113	

46.90

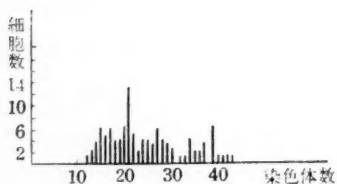
法：固定染色液としては 25~35%醋酸アニリンパリオレット液（該液 100 cc 中氷醋酸 25~35 cc, 色素 0.9 g 含有）を使用した。被検物とこの液を混ぜてデッキグラスの上から強く押し潰し、ガラスの周囲をエナメルで封ずる。この方法ではうまく行くと 2 カ月位標本をそのままの状態に保つことができる。（5）このようにして上記の各種の細胞について分裂中期乃至は後期の核板形成中のものを任意に選び、Abbe の描画器で染色体を描写し、数を算え、写真をとるが、染色体が重っていたり、癒着していたりして多少不正確だと思われる時には最も確かだと思われる数の他に不正確な範囲を示した。すなわち例えば最も確かな数は 45 であるが、43 から 46 の範囲にあると思われるものは 43~46(45) というように記載した。（図 1 参照）

実験成績： 今般は主として染色体数について述べる。①腹水中の単球の染色体数については 5 匹の白鼠について 113 個の細胞について算えたが、表 1 の如く 17 から 56 の間にあり、一定数を示さず、35 から 39 のものが一番多く、30 から 34 のものがこれに尋ぎ、結局 25 から 39 までのものが全体の 47% を占めた。②性細胞の染色体数は 5 匹の正常白鼠を去勢術して取った辜丸につき 107 個の細胞につき調べたが、表 2 の如く 12 から 43 の間にあり、いわゆる n は 12 から 24.25, $2n$ は 24.25 から 43 位の間にあって一定数を示さない。100 個

表 2

白鼠性細胞の染色体数

白鼠性細胞の染色体数



染色体数	細胞数	百分率	
11~15	13	12.15%	} 49.54
16~20	25	23.36	
21~25	28	26.18	
26~30	18	16.82	
31~35	8	7.48	
36~40	11	10.28	
41~45	4	3.73	
合計	107		

表 3

A. H. 7974 系染色体数

A. H. 130 系染色体数

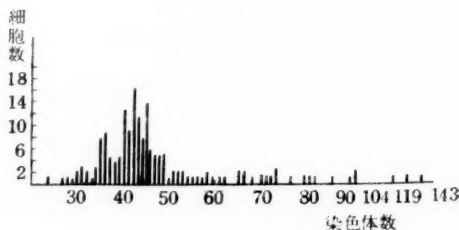
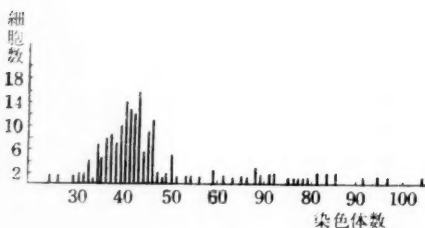


表 4

白鼠腹水肝癌~130 の染色体数

染 色 体 数	細胞数	百 分 率
21~25	1	0.56%
26~30	6	3.33
31~35	17	9.44 ...73.89
36~40	35	19.44
41~45	59	32.79 ...64.45
46~50	22	12.22
51~55	8	4.44
56~60	5	2.78
61~65	4	2.22
66~70	4	2.22
71~75	4	2.22
76~80	3	1.67
81~85	3	1.67
86~90	3	1.67
90以上	7	3.33
合 計	180	

白鼠腹水肝癌~7974 の染色体数

染 色 体 数	細胞数	百 分 率
21~25	1	0.54%
26~30	4	2.16
31~35	19	10.26 ...78.38
36~40	49	26.49
41~45	56	30.28 ...68.12
46~50	21	11.35
56~55	3	1.62
56~60	3	1.62
61~65	3	1.62
66~70	6	3.24
71~75	5	2.71
76~80	4	2.16
81以上	11	5.95
合 計	185	

表 5

白鼠腹水肝癌・130

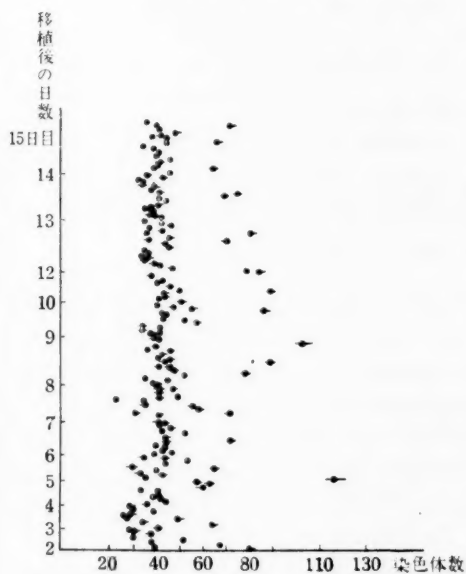
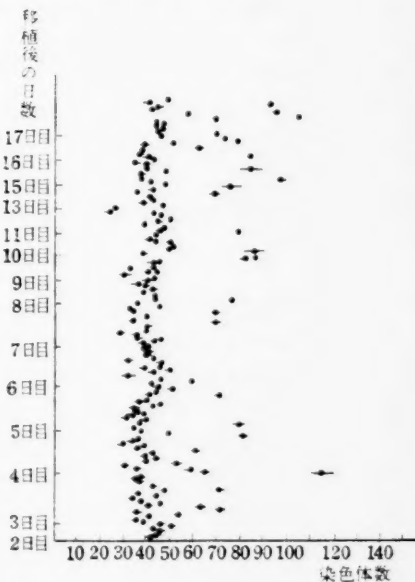


表 6

白鼠腹水肝癌・7974



位の観察ではまだ不充分と考えるので今後追加研究したい。③腹水肝癌～130 の染色体数については移植後 14 日間毎日 10 個乃至 20 個算えて総計 180 個、腹水肝癌～7974 は 16 日間総計 185 個の肝癌細胞について調べたが、表 3, 4 の如く A. H～130 は 42 を頂点として大体 24 から 250 位の間に分布し、A. H～7974 は 43 を頂点として大体 24 から 115 の間に分布し、両者とも広い範囲に分布して一定数を示さず、41 から 45 までのものが一番多く、36 から 50 までのものがそれぞれで全体の 64%, 78% を占めた。次に移植後の日数による染色体数の変動は表 5, 6 の如く両者ともに著しい変動は示さなかった。

結論： ①正常白鼠腹水単球の染色体数は、17 から 56 の間に分布して一定数を示さず、30 から 39 までのものが最も多かった。②睾丸性細胞の染色体数は 12 から 43 の間にあり、 n , $2n$ ともに一定数を示さず、 n は少くとも 12 から 24 位までの可能性を有し、 $2n$ は 24 から 43 位までの間に分布する可能性を有する。③ A. H～130, A. H～7974 の染色体数の間には著差なく、移植後の日数による数の変動も著変なく、両者とも 24 から百数十、二百数十の間に広く分布して一定数を示さず、41 から 45 までのものが一番多かった。

53. 腹 水 肝 癌 の 研 究 (VII).

1 個の細胞で移植された腹水肝癌の染色体数について

井坂英彦, 中村久也, 小田島成和

Studies on the Ascites Hepatoma (VII)

On the Chromosome Number of the Ascites Hepatoma Cells Derived from a Single Cell.

HIDEHIKO ISAKA, KYUYA NAKAMURA, SHIGEYOSHI ODASHIMA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo)

The concept is still current that a malignant tumor is a population of various kinds of "stem cells" differing from each other in the grade of malignancy, or of cells with different modes of distribution of chromosome numbers. The concept, however, does not seem to be provided with a firm basis.

We keep three substrains of the ascites hepatoma, SH-1, SH-2 and SH-3, each being derived from a single cell of the ascites hepatoma AH-130. Among the mother strain AH-130 and its three substrains, there is hardly an essential difference in the biological characters such as the rate of transplantation and the growth-tempo as well as microscopical pictures of the ascites.¹⁾ The present paper deals with comparative studies of chromosome number of the three single-

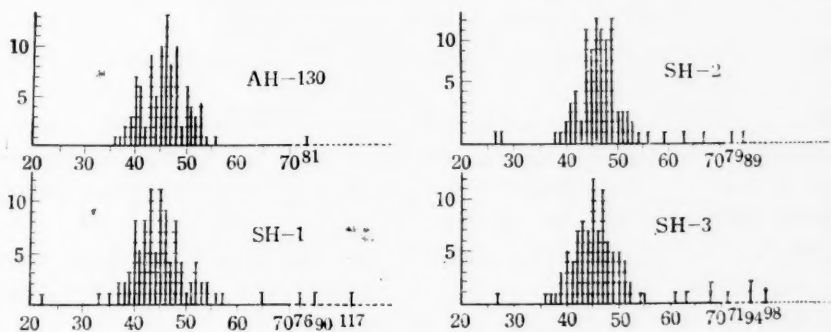
cell derived strains and their mother strain, in consideration of the above described problem.

Materials and Methods. At the time of chromosome examination, all three substrains were running into 41-52 generations of successive transplantation and the mother strain into 139-140 generations. In each strain, 4 day old tumor-ascites was used for the examination.

In this study, we employed a new procedure of preparing stained preparations of the ascites originated by Nakamura, one of the collaborators, in 1953. An amount of tumor-ascites is mixed by slight stirring with aceto-gentianaviolet solution within a small glass tube which is corked and kept at the room temperature. The proportion of the ascitic fluid and the dye solution can vary according to circumstances, for example, from about half and half to 1:10, the latter being our usual choice. At the time of use, a droplet of the deposit of the tumor material in the tube is placed on the slide glass and covered with cover slip as usual and is ready for examination. The intensity of the staining does not proceed within the tube, but remain in a optimum condition for a long time, for example, for more than 16 months as our experience has so far confirmed.

The method of chromosome numbering is just the same as described in the previous paper²⁾. Magnification is 100×20 . In drawing the chromosome picture it has strictly been kept in mind, never to select those nuclei which look easy to draw and count the number of chromosomes. Every metaphase-nucleus met with under the microscope was examined, and in the case an exact counting is difficult, the question was left open, for example, as 50 ± 2 or so. Every drawn picture is accompanied by a microphotograph, providing for

Distribution of the chromosome number of the ascites hepatoma, AH-130 and its single-cell-derived sublines (SH-1, SH-2 & SH-3)



Ordinate: Number of cells • Abscissa: Chromosome number

possible further re-examinations. One hundred nuclear plates have so far been examined in each strain.

Results: The result is summarized in the diagram which demonstrates surprising similarity of the three sublines and the original strain. From the result, it may be safe to say that the mode of distribution of chromosome numbers is identical for all four strains examined; and this may demonstrate that the ascites hepatoma AH-130 has its type of chromosome numbers, which is imparted to each and every cell of its descent. It may be added that the majority of AH-130 tumor cells has a larger number than 42, an accepted regular chromosome number of the rat.

References: 1) Isaka, H., et al: Gann, 45, 1954, 434-436. 2) Isaka, H., et al: Gann, 45, 1954, 172-174.

54. 腹 水 肝 癌 の 研 究 (VIII)

同一“島”内の細胞の染色体数の差について

中 村 久 也

Studies on the Ascites Hepatoma. (VIII)

Difference of Chromosome Numbers among Tumor Cells constituting the Same “Island” of the Ascites Hepatoma.

KYUYA NAKAMURA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo)

The chromosome number of malignant tumor cells, even if they were derived from a single cell, is subject to fairly wide variations. But according to the concept of “stem cell population”¹⁾, it is expected that in a very early stage of tumor growth of a separated “clone”, in which only a very small amount of cells derived from a single cell exists, the range of variation of chromosome number to be very narrow.

The “island” of the ascites hepatoma is regarded as a naturally presented example of the clone, being an aggregation of cells derived from a separated cell. The present paper deals with differences of the chromosome number among cells belonging to one and the same island.

Materials and Methods: The ascites hepatoma A. H. 130 was employed for the examination. By the treatment with trypsin after Sato's method²⁾ almost

1) Hauschka, J. S.: J. Nat. Cancer Inst. 14, 723-739, 1953.

2) Sato, H., et al: Gann 45, 563-566, 1954.

all the "islands" are disaggregated and separated into the individually isolated cells. The ascites hepatoma is converted by this method into a condition in which 98-99% tumor cells are freely isolated, only the remaining small part being 2-3 celled islands. The tumor ascites treated in this way is inoculated into the peritoneal cavity of normal rats. After 48 hours, the picture of the tumor ascites is found completely changed, presenting a plenty of small islands of 15-25 cells among isolated cells, doubles, or tripples. It is evident, as Sato has already pointed out, that the small islands present are not those built by fusion or reaggregation of the isolated cells, but they are the results of mitotic multiplications of free isolated cells.

In these small or smallest (of double, triple, or more cells) islands there are found number of mitotic pictures. It is not rare that 2-3 metaphase pictures fit for the chromosome examination are found within one island. Differences among chromosome numbers of two nuclear plates belonging to one and the same island were studied. 64 different values of the chromosome numbers have so far been obtained from nuclear plates of 34 islands as shown in Table 1 and Diagram 1.

Results and Discussion: Even two cells of a "double" which no doubt had been produced by only one mitotic division of a single cell, did not always show the same number of chromosomes. The difference of the chromosome number of cells varied irregularly and did not increase hand in hand with repetition of mitosis, that is, with the growth of island.

In the material of the present studies, however, the repetition of mitosis of tumor cells is by no means of a large scale, because the number of times of mitotic division, which any one cell of an island of about 30 cells have passed by, is considered not to exceed 5 times. Therefore, in order to support the result, the difference of the chromosome number of 100 AH-130³⁾ cells which had been examined at random in non-treated ascites were computed by means of combinations "C", as indicated in Diagram 2.

From comparison of the two diagrams indicated, it may be safe to say that any couple of tumor cells derived from a separated one cell can show at once a fairly large difference in their chromosome numbers and the difference does not increase regularly in further repetition of the mitosis. It has not been confirmed that in early stage of a clonal derivation the variation range of the chromosome number is small. It rather seems that the chromosome number of a tumor is subject to an irregular fluctuation, perhaps within a limitation of definite range.

As an extension of the present study, it is referred to our another paper³⁾

3) Isaka, H., et al: Studies on the Ascites Hepatoma (VII) in this issue.

Table 1. Chromosome Numbers of Tumor Cells belonging to Islands of Various Sizes. (Ascites Hepatoma AH-130)

Number of Cells		Chromosome Numbers				Difference	
Islands	constituting the Island	examined					
No. 1	10	50	48			2,	
No. 2	14	41	43	44		1, 2, 3,	
No. 3	17	47	49			2,	
No. 4	11	46	47	49		1, 2, 3,	
No. 5	6	41	43			2,	
No. 6	24	43	45	82		2, 37, 39,	
No. 7	11	40	40			0,	
No. 8	15	44	52			8,	
No. 9	8	47	47			0,	
No. 10	8	43	45	47	50	2, 2, 3, 4, 5, 7,	
No. 11	6	45	49			4,	
No. 12	9	46	48			2,	
No. 13	16	45	48			3,	
No. 14	17	46	55			9,	
No. 15	18	44	47			3,	
No. 16	7	46	56			10,	
No. 17	6	44	45			1,	
No. 18	18	40	48			8,	
No. 19	24	42	49			7,	
No. 20	19	39	40	45		1, 5, 6,	
No. 21	20	44	47			3,	
No. 22	2	43	44			1,	
No. 23	19	47	48	54		1, 6, 7,	
No. 24	13	40	46			6,	
No. 25	20	46	49	50	53	1, 3, 3, 4, 4, 7,	
No. 26	11	47	47			0,	
No. 27	7	43	44			1,	
No. 28	14	45	46	46		0, 1, 1,	
No. 29	2	48	48			0,	
No. 30	23	37	40	45	47	49	2, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12,
No. 31	17	41	43			2,	
No. 32	3	44	56			12,	
No. 33	14	40	45			5,	
No. 34	2	42	48			6,	

presented at this meeting which demonstrated that the mode of variations of the chromosome number of ascites hepatoma AH-130 is kept unchanged for long transfer generations in its one cell derived sublines.

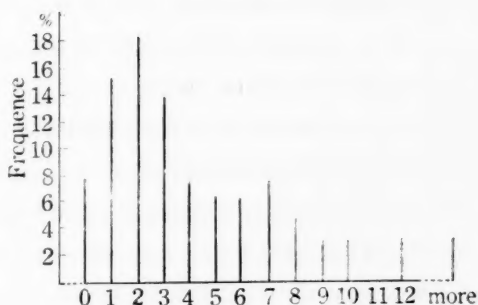


Diagram I. Frequency of Differences of the Chromosome Number between Two Tumor Cells belonging to One and the Same Island. (Ascites Hepatoma A. H. 130)

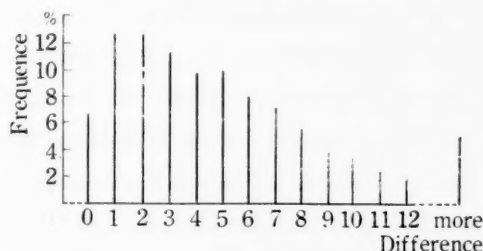


Diagram II. Frequency of Difference of the Chromosome Number between Two Tumor Cells, computed by means of Combination " $_{100}C_2$ " out of 100 Cells examined at random in 4 day old Tumor (Ascites Hepatoma A. H. 130)

附 議

吉田俊秀：御研究された腹水肝癌には何本のV字形染色体がありますか。

中村久世：細胞によって、全然ない細胞もあり、数本以上存在するものがあります。

55. 倍数性ネズミ腹水腫瘍の細胞学的研究

牧野佐二郎, 加納恭子, 外村 晶 (北海道大学理学部動物学教室)

Chromosome Analysis in Four Polyploid Rat Ascites Tumors SAJIRO MAKINO, KYOKO KANO, AKIRA TONOMURA

吉田肉腫, 弘前肉腫, MTK 肉腫 I, II, III などのシロネズミの腹水肉腫は、いずれも二倍性の細胞が腫瘍の増殖の主体をなしている (牧野 1952 a, b, 牧野・加納 1953, 梅谷 1953)。これに対して武田肉腫, MTK-肉腫 IV (仮称), 臼淵肉腫, 渡辺腹水癌においては腫瘍細胞は倍数性である。われわれはこれらの倍数性腹水腫瘍における腫瘍細胞の形態的特徴, 行動などについて調査し, 生体観察, 薬品処理, 重複移植, 単一細胞移植などによって検討した結果を報告する。

MTK-肉腫 IV (仮称) は, 当教室の田中・加納により, O・A・T と D・A・B の投与により実験的に発生 (1954) した腫瘍で, 移植当初, 腹水肝癌と遊離細胞との共存状態を経て完全な遊離

細胞型となったものである(田中・加納未発表)。腹腔内累代移植の世代は現在 78 代である(1955 年 3 月)。腫瘍移植動物の生存日数は 8~10 日、細胞分裂の頻度は移植後 3~4 日が最高で、腹水は出血性となる。大小の細胞が混在し、核は一般に楕円形で偏在している。分葉核をなすものも存在する(約 24%)。ギムザ染色でアズール顆粒は認められない。染色体数は 40 前後から 200 以上の変異があるが、そのうちで三倍性に近い 65~69 が最も多い。それらの細胞の染色体構成は 54~56 前後の棒状染色体群と、11~13 前後の V 型および J 型染色体群とよりなり、V 型染色体群のなかには大型の V 型染色体が 1 個含まれている。位相差顕微鏡によって生体観察すると、直径 20~24 μ の細胞が正常分裂を行い、直径 30 μ 以上の大型細胞は多極分裂、無核細胞形成、染色体の分裂後期における移動の阻害、崩壊などの異常が多く観察される。また、TEM、ベーター・ベルタチン(beta-peltatin)などの薬品処理実験、20 細胞移植実験からも、三倍性細胞がこの腫瘍の増殖の主体をなしているものと考えられる。しかし、二倍性の MTK-肉腫Ⅲとの同時重複移植の結果は、MTK-肉腫Ⅲの二倍性細胞の増殖が盛んで、MTK-肉腫Ⅳの三倍性細胞は腹腔内より消失する。MTK-肉腫Ⅲと武田肉腫との重複移植実験(外村 1954, 牧野・外村 1955)の結果と同様に、倍数性腹水腫瘍は二倍性腹水腫瘍の共存によって、発育を阻害される。両腫瘍の間には、腫瘍増殖の mechanism, activity などのちがいが考えられる。

臼淵肉腫は弘前大学の臼淵教授の下で、methyl-cholanthrene の投与により発生した腫瘍で、その一般的性状はすでに報告されている(臼淵 1953)。移植世代 57 代から 77 代までの 20 世代において観察した結果、臼淵肉腫は四倍性の細胞が増殖の主体をなし、それらの細胞の染色体数は 71~76 で、染色体構成は 58~60 前後の棒状染色体群と、13~16 の V 型および J 型染色体群よりなっている。棒状染色体群のなかには対をなさぬ 1 個の極めて大きな棒状染色体が存在する。大型の V 型染色体は認められない。同じ四倍性の武田肉腫の染色体構成、(57~60) R's+(23~25) V's & J's (吉田 1954, 外村 1954) とは数においても、形態においても異っている。

渡辺腹水癌は長崎大学の渡辺教授により熱水処理によって発生した腫瘍である(渡辺 1954)。渡辺癌の細胞は、他の倍数性腹水腫瘍細胞とは極めて異っていて、細胞内には顆粒が多く、そのために核はいちじるしく偏在しているものが多い。細胞は小型、中型、大型および巨大型よりなっている。染色体数の変異も極めて広範囲にわたっていて、二倍性、三倍性、四倍性、五倍性、六倍性などの細胞が混在している。二倍性細胞の染色体数は 40 前後で、6~9 個の小型の V 型染色体を有し、大型の V 型染色体は認められない。その染色体構成は正常の体細胞のそれと比較して差異は認められない。四倍性細胞は 85~91 前後の染色体数を有し、大型の

V 型染色体が 1~2 個存在する。六倍性細胞は 120 前後の染色体数を有し、大型の V 型染色体を 2 個含んでいる。

腫瘍移植一世代におけるこれら倍数性細胞の出現頻度を調査した結果、二倍性細胞は移植後 2~3 日目頃より 6 日目頃までの間に多く(約 40%)、四倍性、六倍性の大型の細胞は移植初期および後期に多く(約 50%)観察される。そのほかに 10~20%の頻度で三倍性、五倍性の細胞が混在している。生体観察では、直径 20~21 μ 、および 24~28 μ の細胞が正常分裂を行い、30 μ 以上の細胞では MTK-肉腫Ⅳと同様に異常分裂を起す場合が多く観察された。

種々の観察および実験結果より、MTK-肉腫Ⅳは三倍性、武田肉腫と白濁肉腫は四倍性、渡辺癌は二倍性と四倍性の細胞が主となって腫瘍の増殖が行われる。さらに、腫瘍移植動物の生存期間を通じて、これらの腫瘍細胞の増殖にはそれぞれ特徴のある行動が認められ、特に吉田肉腫、MTK-肉腫などの二倍性腹水腫瘍の増殖とは、その増殖の mechanism において幾分異っているのではないかと考えられる。

(科学研究費補助)

56. 癌における異常核分裂の意義とその原因

牧野佐二郎, 吉田俊秀 (北大理学部動物学教室 国立遺伝学研究所)

Significance of Abnormal Nuclear Divisions in Tumor Cells and Their Cause.

SAJIO MAKINO, TOSIHIRO H. YOSIDA

癌の細胞学的研究は前世紀の終り頃から多くの研究者によってなされてきた。これらの多くの研究者は癌に表われる異常核分裂は癌の異常増殖に重要な意義があると考え、かつそれが癌細胞における本質的な性質であると考えてきた。(例えば Boveny, Winge, Bieseke, Polli, Koller, Timonen and Therwan, その他)。演者らはラットおよびマウスにおける腹水癌の細胞学的研究をなすに至って、癌細胞の増殖には比較的正常に分裂しているところのいわゆる分裂型細胞が主要な役割を演ずるのだという結論を導いた(吉田 1949 a, b, 牧野・吉田 1949, 1951), さらに癌細胞には一定の核型をもった種族細胞の存在することが確認された(牧野 1951, 1952, 牧野・加納 1953, 吉田 1953, 1954, 1955)。このような見地に立って癌細胞に表われる異常核分裂の意義を考察し、その原因について考えてみたいと思う。

癌細胞には種々なる型の異常がある。演者らは癌細胞に表われる分裂の型を分裂型(比較的正常に分裂), 異常型(いろいろの異常型が含まれる), および崩壊型の三つに大別した。それらの型とその出現頻度は第 1 表に示した通りである。異常核分裂の原因について従来いろいろと説明されてきた。例えば Boveny (1914) は多極分裂に, Winge (1930) は染色体数の変化,

Bieselee (1942) は endomitosis の現象, Timonen and Therman (1951) は分裂機構の早熟性にその原因を求めている。Timonen & Therman の考察は最も新しくかつ多くの研究者の支持を得たもので、彼らは“Precocity theory of cancer”という仮説を立てている。この説によると癌細胞の核外機構は核内機構よりも早熟である。すなわち核外機構の早熟性によって多極分裂その他種々の異常分裂が起る。こうした異常は癌細胞に特有であると説明した。彼らはなお癌細胞における分裂各期(前・中・後・終期)の出現頻度と正常体細胞のそれらの比較をなして、癌細胞の分裂速度は一般に正常体細胞のそれよりも速い、特に前期が早く進行すると解説している。従来多くの研究者は癌細胞における分裂の速度は正常な細胞のそれに比較して一般に早いと考えられていたが事実は決してそうではない。例えば Lewis (1951) の体外培養における癌細胞と正常細胞の分裂速度の比較では、前者の方がむしろ分裂速度が遅い、同様な事実は吉田内腫細胞においても観察されている(広野 1951, 牧野・中原 1953)。

癌に表われる異常分裂は癌細胞に特有なものではなく、正常の体細胞においてもしばしば観察されるものである。特に化学薬品処理や物理的刺戟等によって高頻度に出現する。以上の事実を併せ考えて、癌に表われる異常核分裂は癌細胞に特有なものではなく、細胞が或る影響によって死滅退化する過程において表われるものである。

しかば癌細胞が果して死滅の運命をたどるかどうかどうかということは重要な問題である。われわれは移植一代における癌細胞の行動を研究し、移植の初期には分裂型の細胞が多く、中期には異常型が多くなり、末期にいたると崩壊型が多くなることを吉田内腫その他の癌において観察した。癌細胞の崩壊に導く原因は何であるか、この原因については未だわからない。ある種の毒素が、これに原因しているかも知れない。細胞の退化の過程において何故いろいろな異常分裂が起るかには次に生ずる問題である。細胞の退化の過程においては分裂機構弱化するいは阻止がおこるのであろう。換言すれば細胞分裂に重要な役割を演ずるところの紡錘体の遅滞あるいは阻止がおこることは当然考えられる。このような機構が染色体に球状化あるいは C-effect に原因する。これに附随して二次的に多極分裂、染色体の倍加等がおこると考えられる。

最近演者の一人吉田は染色体の連続分裂ともいわれるべき異常を癌細胞において観察した。これは染色体が一旦分裂しても両極へ移動することなく、そのまま次の染色体分裂がおこる。すなわち細胞体分裂を一回 omit する分裂行動である。この機構は癌細胞における倍數化に重要な意義を与えるものと考えられる。これも紡錘糸形成の機構が遅滞しているために生ずる異常である。

(文部省科学研究費による)

57. 超生体螢光色素染色による単一腫瘍細胞の細胞化学的研究

宇野 広 治 (弘前大学医学部病理学教室)

Cytochemical Studies on the Free Tumor Cells by the Supravital Fluorescens Technique HIROHARU UNO

先に私は単一腫瘍細胞の超生体観察に中性赤・ヤーヌス緑染色法と位相差顕微鏡等を用い、中性赤の色調を中心に腫瘍細胞の形態学的特徴を論じたが、さらに今回は超生体観察に数種の色素と螢光顕微鏡を用い、単一腫瘍細胞を観察し、その核・粘液顆粒・脂肪顆粒等が同時に色調の異った鮮明な螢光像を示すことを認めた。ここにこれを超生体螢光色素染色(添加)法と名づけ、検査成績の大略を述べる。

Ⅰ. 検査法: 色素は Coriphosphin O, Fluorescein, Auramin, Diamondphosphin, Thioflavin S, Neutralrot 等で、いずれも生理的食塩水の4倍稀釈溶液として用いた。観察に際して被検材料と染色液の各一滴を混じ、37°C あるいは室温下で螢光顕微鏡装置(千代田製)を用いて観察を行った。この観察は暗室内で行うのが最も良い。なお、対照として普通の超生体観察(中性赤・ヤーヌス緑染色, 位相差顕微鏡法)や、塗抹固定標本観察(ギムザ, ピロニン・メチル緑, PAS 法, ズダン黒染色法)も行った。

Ⅱ. 実験材料: 主として人の体腔内(腹水・胸水)の単一腫瘍細胞(癌・肉腫)を用い、併せてラットの移植腹水腫も用いた。また、対照として、人・ラッテ・家兎・犬・猫等の腹水・胸水・血液・骨髓液をも観察した。

Ⅲ. 成績: 以下 Coriphosphin O を C・O, Diamondphosphin を D, Fluorescein を F, Auramin を A, Thioflavin S を T・S, Neutralrot を N, 普通の超生体中性赤染色観察を普 N と略記する。1) C・O で黄色の螢光を発するものは核および染色体で、核仁も黄～黄桃を示し、核網・核網結節もかなり鮮明に観察される。これらは普 N で不染である。また原形質も淡黒色感を示す。これは普 N で不染の不透明感の強いピロニン好性(RRN の多い)原形質に相当する。2) C・O で鮮赤桃色の螢光を発するものは普 N で赤桃～黄桃色を示す顆粒, PAS 陽性の顆粒に相当する。この種の螢光を観察した例を挙げると、胃癌4例, 乳癌3例, 胆道癌, 肺の腺癌, 卵巣癌, 甲状腺癌, 肝癌の各2例, 悪性絨毛上皮腫1例, 子宮および肺の扁平上皮癌各1例である。しかし螢光の状態は一定でなく、癌種により顆粒の数も大きさも異なり、同一例でも日時により異なる。また色調も多少の差異があり、大型粘液顆粒は赤色感が強く、扁平上皮癌のものは桃色感が強い。3) C・O で鮮桃色の螢光を発するものは普

Nで淡赤～淡桃の好中性顆粒(慢性骨髄性白血病3例で観察)、桃は普Nで淡赤のアズール顆粒(急性骨髄性白血病2例)、赤桃は普Nで赤のアズール顆粒(細網肉腫2例)に相当する。これらの顆粒はSBBで好染する。4) C・Oで緑色の蛍光を発するものは普Nで不染を示し、ヤース緑に染るが間もなく褪色し、ズダンには好染する脂質顆粒に相当する。この種の物質を多量にもつ細胞を比較的多く観察できたのは肺癌2例、扁平上皮癌、乳癌、肝癌の各1例であった。5) Fで黄色の蛍光を発するものは普Nで桃色を示す粘液顆粒および糖原(含水炭素)である。この蛍光物質は比較的水に溶けやすく、観察中時間が経つにつれ、速かに細胞外に流れ出て、ついには全く細胞内に認めないようになる。従って材料採取から観察までの操作と時間とにより、所見に差異を生ずることは注意を要する。ともあれ私は乳癌、甲状腺癌、肝癌各1例に、この物質を有する細胞を比較的多く観察した。なお微弱な認めたのは肺癌2例、卵巣癌・胃癌・乳癌各1例であった。6) Aでは核は黄色、普Nで不透明感の強い胞体は淡黄色、Dでは核は黄緑色、粘液顆粒は桃色、Nでは核および粘液顆粒は暗桃色、T・Sでは粘液顆粒は緑青色、Pyroninでは核仁が淡黄色に発光する。7) 色素無添加で一次蛍光を発するものを悪性絨毛上皮腫(淡黄色1例)、緑色腫(暗黄1例)で見た。ただし、ホルマリンで長時間固定した多くの腫瘍組織凍結切片は、正常組織とともに、種々なる程度の一次蛍光を発する。なかんずく、扁平上皮癌、乳癌、悪性絨毛上皮腫、胞状鬼胎、甲状腺癌、精芽腫、交感神経母細胞腫、卵巣癌、未分化胚細胞腫、胃癌、筋肉腫、細網肉腫、神経膠肉腫の発光は強い。8) 対照とした正常動物の各血球種について述べると、C・Oではすべての核は黄、顆粒の色調は骨髄巨細胞では強黄桃、単球では赤桃、好中球では桃、好酸球では暗赤桃、肥胖細胞では暗赤、淋巴细胞では暗桃、脂肪球では黄緑を示し、成熟赤血球は蛍光を発しない。Aでは核は黄、顆粒の色調は肥胖細胞では強い光輝感のある黄桃、骨髄巨細胞では黄、他の細胞では不鮮明である。Dでは核は黄緑、顆粒の色調は骨髄巨細胞では強い光輝感のある黄桃、肥胖細胞では暗赤桃、その他の細胞では不鮮明。T・Sでは核は暗桃、顆粒の色調は骨髄巨細胞のみ強い光輝感のある黄緑である。NおよびPyronineでは不鮮明である。

Ⅳ. 結語: 超生体蛍光色素染色法は腫瘍細胞検索に便である。特にC・Oを使用すると核と顆粒が同時に観察され、好成績を得る。(本研究は文部省科学研究費による)

附 議

三村文男: 興味ある方法として拝聴いたしました。先程の粘液顆粒といわれましたのは、細胞化学的にどういふ反応を根拠とする粘液でございましょうか。

(お答えに対して) トルイジンブルーはpHどのくらいのものを御使用になりましたか、組織標本による対照の検索以外に、塗抹その他蛍光法の場合にちかひ同様な方法をお使いになりましたか。

宇野広治: 同時に作った塗抹固定標本をPAS法、トルイジンブラウのメタクロマジー法、ムチカルミン染色、ベスト氏カルミン等で染色を行い、粘液を認め、蛍光像と対応せしめた。また対外実験の一部モデ

ル実験も行った。

58. 単一腫瘍細胞の光輝感顆粒について

宇野 広 治 (弘前大学医学部病理学教室)

Studies on the Bright Granule in the Free Tumor Cells HIROHARU UNO

超生体観察において体腔内単一腫瘍細胞の胞体内に種々なる程度に光輝感を持つ顆粒が認められ、特に位相差顕微鏡観察でかなり明瞭に捉えられる。この種の顆粒を仮面脂質の細胞化学的検索を基礎として次の如く分類した。

1) 光輝感A型顆粒：〔性状〕この顆粒は超生体中性赤・ヤーヌス緑染色では不染で、大小種々の球状を呈し、位相差顕微鏡では二重輪に光って見える。塗抹固定標本でズエ(ズデン黒 1g+70% アルコール 100cc 溶液)で 30 分染色すると青色を示すが、純アルコールで 3 時間以上前処置を施すと消失する。また、ズエ(ズデン黒 1g+純アルコール 100cc 溶液)では 3 時間以上で不染に傾く。なお、ズデン黒でも染まる。従ってこの顆粒はオレイン酸を多く含んだ不飽和脂肪類であると解する。また、過マンガン酸カリ、オスミウム酸、T・T・C、アンモニア銀、重クロム酸カリの水溶液を種々なる程度に還元する。また、過マンガン酸カリで前処置後のズデン黒染色で黒染し、超生体 Coriphosphin O 螢光色素染色で黄緑の螢光を発する。〔所在〕この種の顆粒は多種の腫瘍細胞に、特に体腔内で純培養の状態を示す時期が過ぎて、体腔液が滲溜する頃に急激に増加する傾向がある。肝癌、悪性絨毛上皮腫、胃癌、卵巣癌、肺癌、乳癌、細網肉腫等に認めた。

2) 光輝感B型顆粒：〔性状〕これは超生体中性赤・ヤーヌス緑染色でヤーヌス緑に緑染する大小の桿状～球状の糸粒体に相当する。腫瘍細胞では時間が経つと褪色する傾向がある。塗抹固定標本ではズエで 30 分、ズエあるいは(アルコールプラウ 1g+純アルコール 100cc 溶液)で 3 時間染色すると、青～暗青色に染まるが、純アルコールで 1 日以上前処置をすると不染に傾く。この不染のものを過マンガン酸カリで処置すると再びズデン黒で褐緑色に染まる。従ってこの顆粒はアルコール易溶性脂肪を種々なる程度に含有したアルコール難溶性脂質(糖脂質+燐脂質)が主体をなすと解する。また、過マンガン酸カリ、オスミウム酸、T・T・C、重クロム酸カリを還元する。また、過マンガン酸前処置後、ズデン黒で黒～黒青に、オスミウム酸前処置後、ズデン黒で黒青に、アンモニア銀では黒に染まる。癌細胞では一般に発生母地の組織細胞の糸粒体に比して小型で数も少く、アルコールに対する抵抗が弱いが、肉腫細胞お

よび白血病細胞のそれは同等か大型で数も多く、アルコールに対する抵抗が強い傾向がある。
〔所在〕 この顆粒はあらゆる種類の腫瘍細胞に、特に体腔内で純培養の状態にある時期に明瞭に捉えられる。そして機能顆粒の成熟および崩壊の増加とともに減少する。

3) 光輝感B型壺型顆粒：〔性状〕 この顆粒は上記B型と性状を大体同じくするものであるが、癌細胞で見られる次記の如き顆粒を壺型と呼称した。すなわち超生体中性赤・ヤーヌス緑染色で黄緑～緑色を呈し、発生母地組織細胞の糸粒体に比して同等乃至大型のものが多く、大小不同で、桿状・球状を示し、これらが点状散在あるいは連鎖状に配列して、胞体に充満する傾向があり、多くはアルコールで1日以上処置しても不染に傾かない顆粒である(肉腫の場合は壺型と呼ばない)。また、この顆粒は超生体 Coriphosphin O で暗緑色の蛍光顆粒として、淡黄桃～淡黄感のある胞体中に見られる。〔所在〕 癌が体腔内で純培養の状態にある時期の後半に多く見られ、この時期には多核巨細胞あるいは単核巨細胞も出現する。肺癌1例にかなり多く、肺癌1・乳癌2・甲状腺癌1・子宮癌1例に少数、胃・卵巣・子宮・肺等の癌および他の多くの癌に稀に認めた。

4) 光輝感C型顆粒：〔性状〕 超生体中性赤・ヤーヌス緑染色で中性赤に染り、大方PAS陽性の、大小種々の機能顆粒に相当する。特に未熟の顆粒は光輝感を有し、成熟顆粒は弱いあるいは認め難い。塗抹固定標本ではズ e 30 分あるいはズ E 3 時間で暗青～灰青色に染まるが、未熟顆粒は成熟顆粒より濃染する傾向がある。過マンガン酸カリ前処置後、ズデン黒で黒褐～褐緑色に染まる。この点からこの顆粒は仮面性脂質をかなり多く有していることが分る。癌細胞では未熟顆粒以外は光輝感が弱く、仮面脂質の量も乏しい。肉腫細胞の中性赤顆粒内にはかなり仮面脂質があり、白血病細胞の機能顆粒は正常の場合よりかなり著明に多量の仮面脂質を有している。〔所在〕 この顆粒はあらゆる腫瘍細胞に見られる。

5) 光輝感 Auramin 蛍光顆粒：〔性状〕 超生体 Auramin 蛍光色素染色による観察で、黄色の光輝感の強い蛍光を発する顆粒である。これは塗抹固定標本でズ e 30 分で染色され、PAS 陽性である。〔所在〕 この種の顆粒を肝癌・乳癌・胃癌で極めて少数認めた。

結語：腫瘍細胞の超生体観察において光輝感を有する細胞内顆粒は、単純な脂肪顆粒、糸粒体、機能顆粒等に相当し、それらは脂質を種々なる程度に、かつ裸状乃至仮面性に有していることを確認した。
(本研究は文部省科学研究費による)

59. 超生体染色法による腫瘍細胞の生死鑑別について

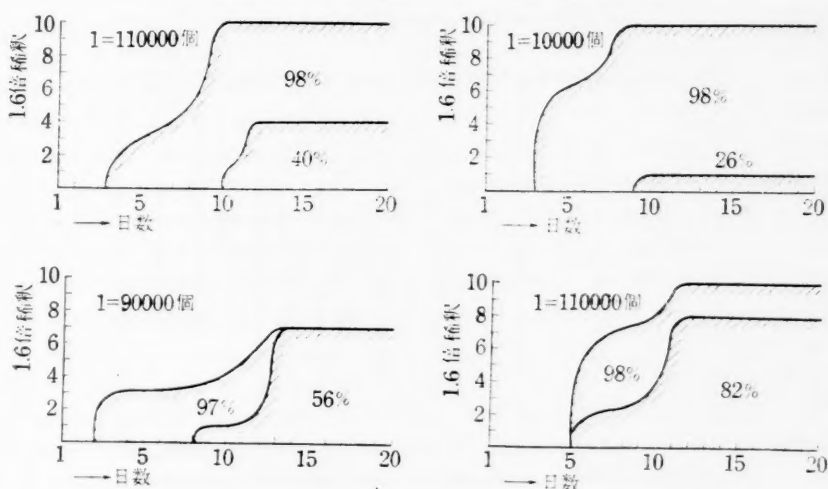
織田 昭 (東京大学伝染病研究所 正研)

Differential Staining Method for Dead and Live Tumor Cells

AKIRA ODA

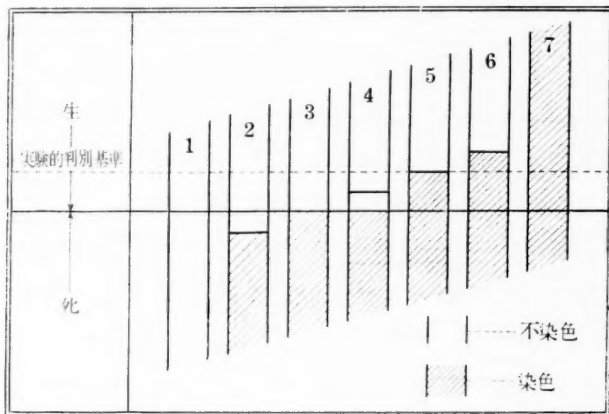
先に筆者は Neutral red の二重染色による腫瘍細胞の生死鑑別について報告したが、さらに簡単な方法で、より正確に生死を鑑別し得る方法を発見すべく次の実験を行った。生体染色または超生体染色において、酸性色素はその大多数のものが染色性がなく、それにひきかえ塩基性色素はほとんど染色性を有していることから、細胞の生死の差により染色性(+)または(-)の性質を有する色素は物理、化学的性質の何等かの意味でその中間の性質を有するものと想像される。そこで色素の膠質性、吸着性、荷電性、拡散性を検する目的で約 30 種の色素について、paper electrophoresis により実験してみると陽極移動性の大きい、そして吸着性(濾紙)の小なる、Acid Fuchsin, Scarlet, Acid Scarlet R, Carmine. 等では生死に関係なく染色性は(-)で、陰極移動性の大きなもの例えば Crystal Violet, Methyl Violet 6 B 等は生死に関係なく染色性は(+)である。そして従来生死鑑別に用いられていた Neutral red, Eosine, Trypan Blue 等はその中間に属し、その他実験により中間の性質を有するもの

Safranin 超染による腫瘍細胞生存率計算と発症能との関係



使用した Mouse は、福島 DD 3 W で、細胞 (Ehrlich 腹水癌) の生存率の低下は Mouse Ringer にて、6 倍稀釈し、37°C に放置して作り、これを用いた。は皮下接種法で各実験とも 20 匹、右左腹部に 1.6 倍稀釈したものを注射した。

は予想通り大体染別能を有していた。Erythrosine, Iodeosine, Safranin, Fuchsin 等がそれである。また Neutral Blue, Congo Red, の如き膠質性の大きなものは移動性は小であったが染色性を有しなかった。以上 1.15 M Phosphate Buffer PH. 7.0 において行った実験で移動性(十または一)大なるものは染別能を有しないことは明らかであるが、その中間のものでは吸着性、膠質性、拡散性、移動性が或る相関関係的な量の時良好なる染別能を有するように思われる。なお、発色基団の構造には何等関係を見出すことはできなかった。次に以上の結果から Safranin が、染、不染の Contrast. 時間経過による集団染色像の変化も少ないので腫瘍細胞の発癌能をもって生死の区別となし動物接種実験を行った。方法は皮下接種で十二日目の minimam take を目安とするもので Safranin の超生体染色法は Safranin の 200 倍 1.75 M Phosphate Buffer 溶液と同量の腫瘍細胞浮游液を混合する方法である。実験結果は、下図で判るように Safranin 超染による生存率計算と発癌率とは一致しないのであるが、これはまず生存細胞が全部発癌能を有していると考えるときは Safranin が的確に生死を染別していないことで、また一方が的確に染別していると仮定すれば本来生存している細胞の中にも、生体側の状態も関係して発癌能を有しないものが含まれていると考えられる。恐らくこの二つが同時に関係していると思われる。そこで細胞が生から死への変化の内物理、化学的な少なくとも染色性に関係する事柄を、仮に連続的であると考え、また同じ細胞浮游液でありながら、各々色素によって染め分けられる割合が異なることから次のように考えることができるのである。すなわちA図中 1) は生死に関係なく染色能を有しない色素 2) は本来死んで



いるものの一部も染色しない色素。3) は本来の生死を的確に染別するもの。4) は本来生きているものまで染色するもの。5) は実験的生死判別基準で的確に染別するもの。6) は、その基

準で生であるべきものまで染色するもの。7) は、生死に関係なく全部のものを染色してしまう色素。実際的には種々の実験的判別基準が存在するわけであるがいずれにしても、5) のような場合が理想であるわけである。Safranine の場合は 6) に含まれるわけであるがまた 1) ~6) までのものでも一定数量の細胞の生存率を検べそれに或る係数 (2) ~4) までは 1 以上、5) は、0、6) は 1 以下の或る数) をかけることにより理想の線に一致させることができるわけである。Safranine の超染の場合、未だ実験例数が少ないのでその係数は見出すことはできないが、染色像等による誤差が少なく、正確な再現性を有すること等から充分その利用価値のあるものと考えてるのである。

(文部省科学研究費による)

60. 腹水中癌細胞の酵素組織化学的研究

武内忠男, 前田昭敏, 堤 郁郎

Histochemical Study on Enzymes of Cancer Cells in Ascites TADAO TAKEUCHI, AKITOSHI MAEDA, IKURO TSUTSUMI

(Department of Pathology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto)

Human ascites of liver and stomach cancers and rat ascites in Yoshida ascites hepatoma were utilized as materials and their smears were mainly used in this study. For histochemical demonstration of enzymes, our metal salt techniques (Takeuchi: Igaku To Sheibutsugaku 3, 279, 1943, Ibid. 25, 74, 1952, Tokyo Iji Shinshi 68 (8), 11, 1951), Seligman's azo dye method and our specific dyeing methods (Takeuchi et al: Tokyo Iji Shinshi 70 (6), 19, 1953) were applied. As substrates for phosphatases sodium glycerophosphate, adenylic acid from yeast and muscle, ribonucleic acid from yeast, desoxyribonucleic acid from sperm, barium adenosine-triphosphate, and sodium or barium creatine-phosphate were used. Tween and β -naphthyl acetate were used as substrate for lipase and esterase. Alkaline and acid phosphatase of human ascites were determined chemically by Bodansky's method, and the chemical results were compared with the histochemical ones.

Free cancer cells in human ascites contain various amounts of alkaline, acid and other specific phosphatases in liver cancer as well as stomach cancers. They show an intensely positive enzyme reaction in some cells, a moderate or weak positive one in other cells. On the contrary, the enzymes are not often stained histochemically. These phosphatases are demonstrated mainly in cytoplasm of cancer cells. A strong phosphatase reaction is often found on one side of the cytoplasm which is considered to correspond to the secretory border

in gastric cancer cells in ascites smears. In the mitotic and amitotic cancer cells, acid phosphatase, 5-nucleotidase and adenosine-triphosphatase are frequently demonstrated. In these cases the enzymes are shown mainly in cytoplasm and sometimes in nuclei. In general, when the substrate of high energetic phosphate bond are used, there is a tendency to show the nuclear staining (without relation to the presence of intranuclear enzyme) with the cytoplasmic one.

Cancer ascites shows a great variety of phosphatase contents chemically. When there are many cancer cells that show the positive reaction in ascites smears, the high contents of alkaline and acid phosphatases in ascites are proved chemically. These show occasionally so high contents (10-13 units in alkaline range and above 10 units in acid one) that are never seen in nephrogenic, congestive or hepatogenic and tuberculous ascites. The phosphatase contents of suppurative ascites are high in general, but the alkaline phosphatase seems to be increased more in the cancer ascites than in the suppurative one. It is thought that it has a diagnostic significance only when the abnormally high contents of phosphatases can be proved.

Esterase is also demonstrated histochemically in ascites cancer cells in liver and stomach cancers. Liver cancer cells show the positive reaction more frequently. Tween lipase reaction is not easily shown in cancer cells in ascites smears. Sometimes it is demonstrated weakly in liver cancer cells.

In smears of Yoshida ascites cancer, alkaline and acid glycerophosphatase, ribonucleotidase, desoxyribonucleotidase, and 3-nucleotidase are demonstrated as a relatively intense reaction in certain cancer cells. Adenosine-triphosphatase and 5-nucleotidase reactions are shown more weakly in the cancer cells. They are not shown occasionally. Esterase is demonstrated in all cancer cells of this hepatoma. Lipase is shown moderately or weakly in some cells but is occasionally negative.

In conclusion, enzymes of cancer cells are very closely related to the property of enzyme production in tissue cells of their origin. Cancer cells may retain often the property of the enzyme production, sometimes lose such property and sometimes acquire abnormally higher enzyme contents. It seems to be characteristic that cancer cells show irregular contents of enzymes.

61. 腫瘍細胞の電子顕微鏡的ならびに顕微化学的研究

大里俊吾, 森 一, 本田淑子 (福島医科大学中央研究所)

The Electron Microscopic and Microchemical Studies of Tumour Cell
SHUNGO OSATO, HAJIME MORI, SHIKUKO HONDA

私共は昨年秋の日本遺伝学会において、腫瘍細胞ことにその核染色体の電子顕微鏡的観察に

ついて報告した。腫瘍細胞としては、ラットの吉田腹水肉腫およびマウスのエールリッヒ腹水癌の細胞を用いた。その結果を簡単に再述すれば、核分裂の中期における、これら腫瘍細胞の染色体は鮮かな螺旋構造を示し、それは恰も二本の糸を撚り合せたような像を呈した。その各糸はさらに細い二本の糸の撚り合せた構造を呈した。その細い糸はさらに一層細い二本の糸の撚り合せたとと思われる像を示した。今この細い糸に「染色体細糸」という名称を用いると大螺旋から順次に、第一次第二次第三次……染色体細糸という語を用いてもよい。(Chromonema I. II. III. ……)。この染色体の構造は対照として用いた。

むらさきつゆくさの雄薔毛の細胞や蛙血球、または腫瘍動物の骨髓細胞等について得た染色体の像とよく似たものである。なお染色体の動原体およびこれに附着した紡錘糸等についても述べた。

この鮮明な染色体の螺旋構造は、チトラール・ナイトロミン等の制癌剤を注射した(腹腔内または皮下に)動物ではなほだ不鮮明にまたは、全く認められなくなり、その辺縁も不規則の凹凸を示す。チトラールの注射を受けた腫瘍動物では、骨髓細胞の変化がみられなかった。このことは臨牀的にナイトロミン注射を反覆する時は著明な白血球減少症を来すが、チトラール注射を繰り返しても、白血球減少症を来さないこととよく一致する。また、チトラールを超生態の生体腫瘍細胞に直接作用させても、染色体の著明な変化を来す。それがナイトロミンでは著しくなかった。この事実もまた、ナイトロミンが動物体内で一定の変化を受けて初めて、制癌作用を呈するという既知の事実とよく一致するように思われる。

以上の研究の間において得た電子顕微鏡写真において私共はしばしば一樣の大きさを呈する微小顆粒のあるのを認めた。それらはことに核の周辺で細胞質内に群るのをみた。この所見は滲透圧作用を利用して細胞を破壊したもので、超薄切片の細胞からも認められた。その大きさは大凡 $150\text{ m}\mu$ の直径で、実質性に見えるものと、中空に見えるものとの二群があった。それは Delbrück 東その他の人々がインフルエンザウイルスや細菌性ウイルス等の細胞内ウイルス型として記載せるものとよく一致した形態を呈し、中空のものは彼らのいわゆるドウナツ型に類似している。それが果してウイルスであるや細胞内顆粒なりやについては今日なお断定を保留する。本研究中に腫瘍細胞内のミトコンドリアについても注意を払い種々の形のものが得られたが細胞の状態その他と関係しているようで一樣でなくさらに研究を続けてみたい。

次に数枚の細胞化学的染色を施した腫瘍細胞の原色写真のスライドを掲げる。それは主としてそれらの染色像におよぼす、チトラールの影響を明らかにすることを目標としたものである。すでにギームザ染色によってチトラールの作用を受けた細胞は核および原形質において著明な変形を認めさせるが、フォイルゲン反応、ビロニンメチルグリーン染色、チオニン染色等を行

って、核内構造の形態、核物質、リボ核酸の分布等の変化が、チトラールの作用で認められるようである。また Baur 氏および Cassela 氏法で見える陽性物質、細胞質内空胞についてもやや認むべき変化がみられた。この研究は今後も続行して、はっきりした結論に到達すると考える。

62. 悪性腫瘍の細胞学的研究 (新しい術式による)

田中館義良, 長谷川俊治, 田村 潤 (国立名古屋病院内科及び病理)

Cytological Studies of Malignant Tumour

YOSHINAGA TANAKADATE, SHUNJI HASEGAWA, JUN TAMURA

最近 Exfoliative Cytology の進歩につれて塗抹標本による悪性腫瘍の早期診断が重視されるようになったが、従来の組織切片標本と塗抹標本とは本質的に異なるものであるため、この間隙を埋めて両者の間に連関性を持たせようと新しい術式を考案し、知見を得ている。われわれは (1) 未固定冷凍切片の利用, (2) 湿固定の實用, (3) 同一剖面からの標本の作製の諸点を重視している。われわれは材料を得た場合、次の一連の標本を作製し、比較検討することとしている。

- (1) 組織片の穿刺塗抹 → 乾燥固定メイギムザ染色
 ↓
 湿固定特殊染色
- (2) 組織面の捺印 → 乾燥固定メイギムザ染色
 ↓
 湿固定特殊染色
- (3) 組織面の擦過塗抹 → 乾燥固定メイギムザ染色
 ↓
 湿固定, 特殊染色

(4) 以上の操作を行いしと同一剖面の未固定冷凍切片の作製 (a) 直ちにスライドに載せる。
(b) 生理的食塩水に浮遊せしめて後スライドに載せる。以上 (a), (b) は湿固定メイギムザ染色を行う。

(5) 以上と同一剖面の組織切片標本の作製: この内未固定冷凍切片湿固定メイギムザ染色法はわれわれの初めて試用した術式であり、要約すると固定冷凍切片を直ちにスライドに載せわずかに乾燥し始めて切片のスライドに粘着した時に直ちに湿固定、メイギムザ染色を施すのである。この方法によって作製した標本では細胞配列は保存せられ、中央部では切片標本と同様、腫瘍特有な母組織への攻撃侵入が十分にうかがわれ同時に辺縁の薄く引き伸ばされた部分は個々の細胞鑑別に適している。この辺縁部の細胞は塗抹標本と異り細胞の断面が観察せられ急激な脱水のため、核のクロマチンは粗剛となり核小体は著しく強調せられる。薄い染色液で長い

時間染色した標本ではさらに良好な結果が得られ特殊な核小体染色法を用いる必要を認め程度に青染せる核小体が観察できる。かかる標本と同一剖面から作製せる組織切片標本ならびに塗抹標本を比較検討し同時に喀痰胸水腹水等から得られた剝脱細胞を観察し、その変性態度に習熟し塗抹標本による診断の限界を押し拡げんと努力している。

63. 位相差顕微鏡映画による培養ラッテ細網肉腫の研究

飛岡元彦, 都築正志 (名古屋大学環境医学研究所病理部)

Studies on Cultured Reticulosarcoma of Rat by Phase Contrast Cinematography.

MOTOHIKO TOBIOKA, MASASHI TSUZUKI

淋巴肉腫, 細網肉腫, Hodgkin 氏病は一連の関連疾患であるとの見方も強く Herbut 等の如く臨床上時期により組織学上互に移行の見られたという報告もある程であるが単に組織像から見ても幾多の問題を含んでいる。ここに実験的に白ネズミを Parabiosis し腫瘍の形成を得たものの中培養後剖検上細網肉腫と診断されたものにつき位相差顕微鏡映画に撮影研究する機会を得たのでその概略を記する。

第1表 Parabiosis による生成ラッテ細網肉腫

番号	実験番号	Parabiosis 実施月日	Parabiosis 分離月日	撲殺または 死亡月日	Parabiosis 実施期間(月)	腫瘍発生部位	組織培養 実施月日
1	621L	53. 3. 26	53. 6. 9	53. 11. 12	2.5	腹腔内鼠蹊部及び 胸部淋巴腺部	53. 11. 12
	621R			〃		胸部及び腸間膜 淋巴腺部	〃
	595L			〃		〃	〃
2	595L	53. 2. 3	53. 6. 9	54. 3. 4	4.0	腹腔内及び 腸間膜淋巴腺部	54. 2. 5
	595R			〃		〃	54. 3. 4
3	599	53. 2. 6	53. 4. 29	54. 2. 4	2.7	膀胱周囲淋巴腺部	54. 2. 4

培養方法は通常の Roller tube 法を用い雑菌防止のため培地 1 ml について Neomycin sodium 1000 gamma の鶏血漿培地を用い Gey 氏生理的食塩水と患者から得た人体腹腔液の等量液 2 ml に鶏胎圧搾液 3 滴を加えた液を容れた試験管に腫瘍細片それぞれ 5 切片づつを併置した二枚のカバーガラスを背中合せに重ねて試験管に入れ約 38°C 加温の廻転機にいれ週二回培養液を新鮮なものと交換し一定時日後常態発育および超生体染色の経過および対照として正常白ネズミ淋巴腺培養組織を位相差顕微鏡映画に撮影し他は固定諸染色を施し比較研究した。

本腫瘍の組織培養初期には腫瘍母組織に近く多数の淋巴球が遊出し次いで腫瘍細胞および大喰細胞の遊出が見られ次第に淋巴球は消失の傾向を示し培養一週間に達すると液化部を生ずるものが多くその部に大円形あるいは不規則な三角形、菱形、手鏡状、ブラシ状等種々の形を呈する大形細胞が多数に見られ、細胞の形態、細胞質の運動を位相差顕微鏡映画に撮影観察するに好適の部位でこれらの細胞の辺縁は直線的に境されるものが多くかつ細胞質は厚くミトコンドリアや種々の顆粒が密在し従って核の形は見難いことが多い。時に線維芽細胞、大喰細胞、淋巴球系諸細胞を認める。これら大形不規則な形の遊出細胞は種々の方向に徐々に移動はするが大喰細胞程移動が著しくない。大喰細胞は細胞質が核に比し大きく種々の不正形を呈するが辺縁が概ね波状で菲薄であり種々の大きさの顆粒を見、しばしば空胞を認め異物を規則正しく細胞体内に取入れる状況を観察することができる。移動も淋巴球に比すれば遙かに運動が少い。線維芽細胞は多くは紡錘形で細胞質は薄くミトコンドリア、細顆粒が腫瘍細胞の如く多数かつ密在していないので内部の微細構造ならびに微細顆粒の動きを比較的詳細に観察することができる。また周囲組織と網状線維で強固に連絡した不規則な大型網状形細胞が見られあるいはこれら大形細胞が互いに連絡され時に連珠状に連るのを見る。この網状線維上に或る間隔において小膨隆を見るが細胞の変性傾向に従い結節状に小塊状化するのも映画により詳細に観察し得られる。さらに時期が進むと遊出細胞はほとんど消失し紡錘形細胞が増加し固定後 Jacobson 染色 (May Grünwald, Giemsa 複染色), Gonzalez 網状線維染色を行うと腫瘍細胞は網状線維を有するものが認められ不規則大形の細胞で核は Jacobson 染色で Methylen blue の青色に強染し細胞質は淡青に染まり不規則大形で核に比し細胞質は少く腫瘍組織培養中に見られた多数の大形不規則な形の遊出細胞および大形不規則な形の網状形細胞に一致する。腫瘍細胞は生態的に観察されたと同様固定切片標本においても細胞間線維で互いに連絡されたものを認めることができ種々の細胞質の突起で連り時にこの細網線維上に小結節性膨隆が生態時と同様確認することができた腫瘍培養組織上所々核分割像を認めることができる。

腫瘍細胞を Brilliant cresyl blue, Neutral red で超生体染色を施し位相差顕微鏡映画に撮影すると細胞質の形やその変化を的確に観察することができる。本腫瘍の培養組織に培地に対し Brilliant cresyl blue 1 : 50,000 の比に添加すると 15 分以内で腫瘍細胞、細網細胞、淋巴球系細胞および 2, 3 の線維芽細胞はともに淡青に染色され 1 時間以後で深青染される。同液を培地に対し 1 : 5,000 の比に添加すると 7 分後ですでに腫瘍細胞の中心部が深染され 14 分で細胞質が崩壊し 30 分後で細胞が崩壊死滅するのを認め得る。

以上本腫瘍細胞の遊出細胞においてはその大きさ異形の程度を除けばその形、細胞質の膜様運動、厚さ、顆粒の密度、細胞の移動状態等は正常淋巴腺組織培養時の遊出細胞中のそれに類

似する点も認められるが腫瘍細胞間あるいは腫瘍細胞と組織との間に強固な細網線維で連絡し細網肉腫に見られる細胞間網状線維の存在するものを培養組織上ならびにその固定標本において確認することができた。

(腫瘍材料にはテキサス大学 DR. CHARES E. HALL に映画撮影には同 DR. C. M. POMERAT の好意によった)。

64. Ehrlich 腹水癌における肝細胞について

楠本五郎 (大阪大学医学部第一解剖学教室)

On Liver Cells in Erlich's Ascites Carcinoma.

GORO KUSUMOTO

体内随所の悪性腫瘍発生時における、肝カタラーゼの活性度の減少等、遠隔臓器である肝臓への影響が種々取り上げられているので、Ehrlich 腹水癌における肝細胞の変化を細胞学的に観察した。今般やや纏った結果を得たのでここに報告する次第である。

1. 材料および研究方法：材料としては体重 20 瓦前後の雄のマウスを用い、腹水癌移植後 1 週間の種マウスの腹水 0.1 cc 宛を無菌的に腹腔内に移植した。取材は移植後 1 日より 11 日に至る間毎日行い、いずれも 12 時間空腹時に取材した。採取した肝臓の小片は Zenker, 10 % Formalin, Ciaccio, Carnoy, Kolster 液にて固定し、ヘマトキシリンエオジン染色、Feulgen 染色、シャールラツハロートによる脂肪染色、Hotchkiss 法による多糖類染色、ピロニンメチルグリーン染色、Heidenhain 鉄ヘマトキシリンによるミトコンドリア染色を行った。

2. 所見腫瘍細胞は接種後 1 日ですでに小葉間静脈中にわずかながら出現し、以後日とともに徐々に増加し、5, 6 日目よりやや著明となり、8, 9 日で最高となるがその後の増加は見られない。しかしながらこの腫瘍細胞中には分裂像も見られる故、或程度はこの部位で増殖することも考えられる。また接種後 1 日ですでに各血管系にはエオジン好球の増加が見られる。この細胞は 2 日および 9 日を山として著明に認められる。なお 6, 7 日頃より肝小葉の周辺に細胞浸潤が認められる。次に肝細胞自体の所見についていえば、4, 5 日頃までは細胞はやや大きくなり、その後はまた次第に小さくなる傾向がある。これに反し核は日を追って次第に大きくなる。肝細胞中の脂肪は、対照では、微細な脂肪滴が小葉全域の肝細胞に、しかも血管側にやや多く認められる。接種後 4 日頃までは脂肪は次第に増加し、滴もやや大きくなって来るが、5 日頃からは再び減少し滴も微細となり、かくて 10 日、11 日ではほとんど認められなくな

る。これらの脂肪はほとんど全て **Ciaccio** 陰性である。多糖類は対照では小葉中心部に微細顆粒として認められるのみであって、接種後 4, 5 日でやや著明となるが、その他はほとんど見られない。リボ核酸は対照では大部分粗い網目を作っており、稀に塊状のものを認める。なお核酸の分布は概ね均等性で、染色は一般に良好である。接種後 4 日頃まではこれと変りなく、ただ核の周囲に集る傾向を認める。5, 6 日では塊状がわずかに認められ、それ以後では大部分彌漫状で、染色性は幾分低下する。これに反し、核小体は接種後次第に大きさを増し、染色性は最後まで良好である。次にミトコンドリアについて見れば、対照では小葉中心部で糸状、桿状が主で、中間部周辺部では桿状を主としている。接種 1 日後ではわずかに顆粒状があらわれるが、2 日以後は周辺部においては、粗大な顆粒状および桿状を主とするにいたる。この粗大顆粒化は日とともに中心部におよび、7 日頃には、中間部および周辺部はほとんど粗大顆粒状となり、9 日にいたると、中心部の 1; 2 層を除いて全層ほとんど粗大顆粒状となる。なお核では、接種後間もなく、核小体が数を増し、また次第に大きくなる。5 日以後では直接分裂が現われ、日とともにやや増加するように見受けられた。

3. 結論：以上を要約すると、1) 腫瘍細胞はわずかながら小葉間静脈に見られ、この部で幾分は増殖すると思われ、肝組織への腫瘍の浸入がうかがわれる。2) 肝組織では静脈洞の拡張、小葉周辺における細胞浸潤、またらさに肝細胞中の脂肪および糖質の出現ならびにその減少、リボ核酸の彌漫状化、および染色性の低下等より、肝細胞に障害を起していることがうかがわれるが、いずれも著明な物ではない。3) ミトコンドリアにおいて、接種後間もなく周辺部の細胞より粗大顆粒化が起り、日とともに次第に中心部に波及し、後には全層ほとんどすべてに粗大顆粒化することから、肝細胞が強く障害されていると想像される。4) 肝細胞核の大型化および分裂像の多いことも、肝細胞への影響の少くないことを物語っている。

4. 考察：以上の如く腫瘍細胞の出現の他に、間接に肝細胞にも、細胞学的影響を与えることが想像されるが、今後この点についてさらに追究したいと思う。

VI. 症例報告 Case Reports

65. 頸部に見られる所謂 Warthin 氏腫瘍 (Papillary cystadenoma lymphomatosum) の 1 例

大橋成一, 河崎明彦 (国立東京第一病院)

A Case of "Warthin's Tumor" (Papillary cystadenoma lymphomatosum)

SEIICHI OHASHI, AKIHIKO KAWASAKI

1910 年 Albrecht, S. Arzt によって "Papillary cystadenoma lymphomatosum,, (以下 P. C. L. と略) が記載されるまでは, この疾患は側頸部囊腫性腫瘍とされていたが, Warthin (1929) が P. C. L. を認め branchiogenic & dermoid cyste よりこれを分離した。Martin, S. Ehrlich (1944) は組織発生が現在明らかにされていないこの腫瘍に余りにも術語が多く, 文献引用にも面倒なる後, 形容的な P. C. L. を短く, また便利な術語として "Warthin's tumor" と呼ぶべきであるとした。Gaston, S. Tedeschi (1946) は Adenolymphoma を [A] Benign: 1) Papillary cystadenoma lymphomatosum 2) Cystadenoma lymphomatosum 3) Adenoma lymphomatosum [B] Malignant: 1) Adenocarcinoma lymphomatosum 2) Squamous carcinoma lymphomatosum と平易に分類しているが, われわれも比較的稀とされている [A] 1) の P. C. L. を経験したので報告する。

症例: 63 才男子, 過去 2 回に亘って脊部および左大腿部に Lipoma の診断のもとに鶏卵大乃至鶏卵大の腫瘍剔除術を受けた他, 既往歴に特記するものがない。約 1 年位前から右側耳介後部で耳下腺尾部附近に小指頭大の腫瘍あり, 次第に大きさを増し鶏卵大の腫瘍となり臨床 Lipoma または耳下腺より発生せる混合腫瘍を疑わせた。腫瘍は圧痛, 自発痛ともなく, 弾力性軟で一部偽波動を認め可動性である。昭和 29 年 4 月, これを剔除 (58 gr) $6.5 \times 4.5 \times 4.0$ cm で肉眼的には薄い結合組織で包まれた卵形, 表面平滑なるも所々分葉を呈す。剖面では灰白色粗大顆粒状, 多量粘液を含み, ゼリー様の部分があり, 二層の被膜により境され, 一見甲状腺腫の剖面に類似していた。

病理組織学的所見: 視野の大部分を示めるものは不規則に突出せる乳頭状と所々管状を形成せる上皮性の実質と, 多数の淋巴組織を間質とするものが密に入り混っている。乳頭状部は主として 1 乃至 2 層の高い円柱細胞でやや規則正しく配列しその核は大体細胞の基底部附近にあ

濃染し不定形となるものあり。これらはこの層をなす細胞の腔に面した側にあるものに認められる。また一般に外側のものは不規則になっていて、その数も内側のものより少い。また該上皮細胞に介在して粘液様空胞変性を呈し、細胞は円みを帯びて膨脹し一部 Azan-Mallory, PAS 反応に好染する明るい細胞も見る。上皮細胞間には特殊細胞間物質乃至炎症性細胞等はない。原形質は均等に Eosin で淡染し、微細顆粒状を呈する。その内腔に面する細胞には纖毛を見ないが刷子縁と考えられるものを所々に見る。間隙および腔内には大部分に亘って種々の量の PAS 反応陽性の好酸性粘液様分泌物の他、脱落上皮細胞、白血球等が認められる。上皮層と間質の間には少数の好酸球の浸潤を見、一部に形質球の強い浸潤の所もある。上皮層の基底部には嗜銀線維が長く連がり散在性ではあるが、耳下腺の排泄管の周囲に似た膠原線維を見るが、鼻腔に見るような硝子様膜はない。間質を形成せる淋巴網様組織はよく発達し反応性を暗示する大きな胚性中心を比較的多く見、その淋巴組織は主として小淋巴球より成り間質中には血管を中等度に認め、この周囲に嗜銀線維の膠原化、硝子化せる部分を見る。一般に腫瘍被膜は境界明瞭な結締組織により占められる。細胞の悪性化の像は上皮細胞および間質細胞のどこにもないが、胚性中心に極くわずかの Mitose を見る。

総括ならびに考案：P.C.L. は内外文献によると臨床的には良性混合腫瘍と極めて類似の症状を呈し、鑑別困難とされている。高年の男子に多く、発育は遅く数年間放置しても変化しないものが多い。外国ではこの腫瘍の診断に通常 aspiration biopsy を行っている。予後は全く良性で P.C.L. の悪性化の報告には接しないが、部分切除を行うと、この腫瘍は急速に再発性を示すと Martin 等は記載している。興味あることはこの組織学的所見であり、上皮性の実質と淋巴性間質より成る点である。その組織発生も多くの研究者により各様の意見がのべられ Thompson (1950) は組織学的に未解決のものとして、(1) 纖毛上皮 (2) 分泌毛細管 (3) 落屑性の上皮等について記載したがわれわれの例でも纖毛も分泌毛細管も証明されず、上皮細胞の一端に所々刷子縁を見、また PAS 反応陽性物質のあることより Jaffé のいう上皮細胞の分泌活動は考えられる。また Warthin は上皮細胞には纖毛があると主張するが、他の多くの研究者はこれを見ていない。組織発生の研究として発生学的な成り立ちと下顎、耳下腺、顎下腺の解剖組織学的な性質について今まで究明されているが、そこには P.C.L. の様相は見られていない。この腫瘍に上皮性組織が関与しているが、これに対して全く意見が異なっている。すなわち、Albrecht. & Arzt. は唾液腺の迷芽より発生、Warthin は欧氏管の淋巴節内の位置異常、Ssokolow は branchiogenic theory, Hamperl の特殊な上皮細胞より生ずるといふ “Onkocyten,” 説、Lubarsch は唾液腺迷芽が頸部淋巴腺に比較的しばしば見られるといい、Neisse はすでに耳下腺に平常存在する淋巴組織に腺組織の入り込むことは通常みられ

るとしているが、われわれの例ではその発生部位が右側下腺尾部附近であり、その上皮細胞の分泌顆粒陽性、刷子縁の存在から、むしろ欧氏管上皮原基の淋巴節内への迷入による部位畸型 (Heterotopia) という A. S. Warthin の説に類似している症例と考えられる。

66. Craniopharyngioma の一部検例

藤田樹夫, 小池 修 (京都市立医科大学病理学教室)

A Case of Craniopharyngioma MIKIO FUJITA, OSAMU KOIKE

臨床的に2年程前から、左眼に強度な視力障害を訴えた。1年前に間歇的頭痛を訴える程度にすぎなかったが、最近になって左側の著明な Hemianosmie をみるにいたり、本学精神科およびレントゲン科で検査をうけ、脳下垂体腫瘍の疑があり、手術したところ術後出血多量のため剔出にいたらず死亡したものである。

内眼的所見：脳の重量は 1450 gr で、硬脳膜には充血が見られたが、両面とも平滑で腫瘍とは無関係であった。髄膜は発赤が強く、浮腫、潤濁ともに著明であった。Willis 氏動脈輪の周囲に髄膜下血腫が慢性にみられた。前方は視束交叉、上方は第3脳室底、後方は脳橋の間に開かれた部位、すなわち Fossa intrapeduncularis (Tarini) の所に胡桃大の囊腫状の腫瘍がみられた。この腫瘍は境界が明瞭で、前方は chiasma fasciculorum opticorum と線維性に癒着し、上方は薄い凝血塊でおおわれ、第3脳室実質との連絡はなかった。後方は大きな凝血塊で脳橋と埋され、下方は遊離端で終り、トルコ鞍の附近を圧するが、鞍隔膜 Diaphragma sellae との癒着は認められなかった。すなわち腫瘍は硬膜、および脳実質との直接の連絡は証明されず、脳底部のトルコ鞍周囲に発生した硬膜と髄膜との間に横る囊腫状の腫瘍であった。腫瘍壁は大部分が紙様薄で、白色の薄い膜の状態を呈していた。囊腫内容はチョコレート色、半透明で、剝離容易であった。Sella turcica および Hypophyse は軽度の圧迫萎縮を認める以外には著変は見られなかった。

組織学的所見：囊状の腫瘍壁を全体について検索した結果、約胡桃大の腫瘍壁の白色の薄い膜様の部位はほとんど大部分が重層扁平上皮に類似した構造を示していた。すなわち円柱状、ときには骰子状の基底細胞層が髄膜に接し(髄膜と脳実質との間は凝血塊で充たされる)、囊腔へは骰子状、乃至多角形の細胞層が基底層について一乃至数層にならび、次第に扁平化しながら配列していた。基底層の細胞は比較的色彩に富む紡錘形の核をもち原形質は少量であった。内腔側に向うにつれ、細胞が扁平化するとともに核の色素も減じ、核の不染色が目立つ。

原形質は豊富になるが、次第に角化が認められ、場所によっては扁平化した細胞が球状に集合し、内腔側に突出し、渦状の配列を示していた。このものは場所により、その角化の程度が種々である。脳と接した部位では髄膜とは一列の基底膜様の一層の結合織で境されるが、髄膜は一般に肥厚し、特に視束交叉部位で著明で、二次的の類症性反応が見られた。また上述のように髄膜大出血も著明で、これに接する脳実質に密接して凝血塊を証明することができた。脳実質においても出血が認められることがあるが、腫瘍細胞の浸潤は認められなかった。壁の肥厚した部位では、上述の扁平上皮様構造が上述のように整然とせず、不規則にならんだ扁平上皮細胞巢の間に(すなわち髄膜側、および内腔側にも)多数の渦状配列が間質の形成を伴って目立ってくる。しかも上皮細胞はしばしば Syntitial form を呈し、細胞質の周囲に多数の核をもった巨体細胞の網を呈す。またこの部位は間質の形成が比較的良好で、アザン染色によれば、膠原線維の形成が著明である。なお、血管の發育は比較的に少なかった。血管周囲は硝子様変性がみられる。場所によっては上皮細胞巢に軟化、さらに小囊腫がみられる。また場所によっては石灰化が著明であった。

すなわち上述のように、本腫瘍はトルコ鞍の周囲に発生した約胡桃大の囊腫状の境界のはっきりした腫瘍で、硬脳膜、脳実質とは全く無関係の、第3脳室底および視床交叉とは線維性に癒着した脳底面の Fossa interpeduncularis と Diaphragma sellae との間に発生した遊離状の腫瘍と考えられ、組織学的にはいわゆる Craniopharyngioma の像を呈していた。その扁平上皮様構造から明らかに各群の下垂体腺腫 glioma, Meningioma, Haemoangioma 等と区別され、その渦状構造は Cholesteatoma に類似するが、肉眼的所見で明らかに異なるのみでなく、このものでは扁平上皮様構造が著明でないことから明らかに区別される。すなわち、本腫瘍は扁平上皮様構造をもち、その発生部位からも Rathke の Tasche の一部が遺残して生じた Craniopharyngioma と考える。

67. 頭蓋咽頭腫 2 剖検例

並木秀男、野村 博、荒井純二郎

Two Autopsy Cases of Craniopharyngioma

HIDEO NAMIKI, HIROSHI NOMURA, JUNJIRO ARAI

(Department of Pathology, Yokohama University School of Medicine)

Though craniopharyngioma is thought to be an intracranial tumor with comparatively high incidence (1.7-4.6 % of all intracranial tumors after Henke), it is

not so common to encounter this tumor at autopsy. We autopsied two cases of craniopharyngioma since 1951. Both cases interested us because of the characteristic pattern of their stroma tissues. Literature on the craniopharyngioma does not always tell us detailed description in regard to the stroma tissue. Studying our cases, with special considerations about the stroma tissue of the tumor, we got some interesting findings which are presented here.

CASE I: A six-year-old boy entered the hospital complaining nausea, vomiting and progressive visual disturbance. Under the diagnosis of intracranial tumor the patient was treated by roentgen therapy without remarkable improvement. He lost sight about nine months after the onset of symptoms. The symptoms slowly progressed and difficulties in walking, emaciation and atrophy of voluntary muscles also developed. Two months before death the patient became somnolent and there were several fits of epileptic seizure. He died three years after the onset of symptoms. Autopsy revealed: 1) A cystic tumor, the size of man's fist, occupying the hypothalamic region, the hind part of the orbital lobe and the undersurfaces of the both tempolar lobes, with relatively sharp boundary. 2) Flattening of sella turcica and hypophysis, moderate. 3) Hydrocephalus internus, severe. 4) Emaciation.

CASE II: A twelve-year-old boy was admitted to the hospital because of headache, nausea, vomiting and anorexia. Visual disturbance also occurred and amaurosis, anisocoria and loss of light reflex developed three months before death. He died about a year after the onset of symptoms. Autopsy revealed: 1) A spongy tumor, the size of a walnut, occupying the third ventricle with expansive growth into the thalamic region. 2) Flattening of sella turcica and hypophysis, moderate. 3) Hydrocephalus internus, severe. 4) Emaciation.

HISTOLOGIC FINDINGS: Both cases show, in general, similar picture except for the particular findings of subependymal tissue seen in Case I. The parenchymatous parts of the tumor are, in the places without remarkable regressive changes, comprised from epithelial foci of varying sizes. The outer single layer is composed of relatively tall cylindric cells and the inner stratified layer consists of concentrically arranged spindlic cells with relatively clear nuclei. The parenchymatous parts of the tumor are strongly modified by various regressive changes such as hydropic degeneration, cystic formation, necrosis or cornification of the inner layer with calcified foci occasionally.

The stroma tissue contains comparatively abundant blood-vessels and also is strongly modified by circulatory disturbances and regressive changes of various kinds. These are bleeding, edema, liquefaction with subsequent cyst-formation and calcification.

In hematoxylin and eosin staining the stroma seems to be formed of interlacing

bundles of elongated cells with oval nuclei which are, in many places, arranged concentrically or radially about the epithelial components of the tumor, and, show characteristic palisading of the nuclei. Large multinuclear cells are found in some places. This stroma tissue stains yellowish or brownish in van Gieson's stain and brownish blue in azan-Mallory's stain. No positive result is found in glial stainings (Cajal's preparation for astrocyte and Tsujiyama's preparation for oligodendroglia). In Holzer's preparation for glial fibrils there are seen delicate fibrils running in all directions and in Perdrau's preparation for mesenchymal fibrils there are found moderate numbers of fibrils in some places of peripheral zone of the tumor.

In Case I beneath the ependymal lining of the lateral and the third ventricles there are seen patchy proliferation of glial cells which are covered completely by the ependymal lining in some parts and protrude into the ventricular space destroying ependymal lining in other parts. Detailed structures of this atypical glial proliferation are quite similar to those of the tumor.

Two autopsy cases of craniopharyngioma are studied with special reference to their stroma tissue. In our two cases, the stroma tissue differs from that of usual epithelial tumors with respect to its staining property and arrangement. We interpreted this tissue as glial tissue with atypical proliferation showing similar picture with neurinoma. There is also seen atypical proliferation of glial cells beneath the ependymal lining remote from the tumor. It is difficult to conclude whether this subependymal glial proliferation is secondary to the craniopharyngioma or a co-existing central neurinoma.

68. Kloakenblase の 1 剖検例

永岡貞男, 山野上純夫, 津田醇一

A Case of "Kloakenblase"

SADAO NAGAOKA, SUMIO YAMANOUE, JUNICHI TSUDA.

(Department of Pathology, Yokohama University School of Medicine)

The case reported here is that of a still-born child in the 8th month of fetal life, the first baby of healthy parents tainted with no particular hereditary disease. No history of virus infection during the mother's pregnancy could be recognized. She was quite well until the onset of slight abdominal pain at the beginning of the 5th month of pregnancy. At the middle of 6th month, atypical

genital bleeding occurred. After duration of genital hemorrhage for about one month and a half which appeared and stopped from time to time she was admitted with suspicion of threatening abortion. Three days thereafter, she had sudden onset of rupture of the bag, but labour did not advance. On examinations, it was confirmed that the fetus, having abdominal inflation of enormous size and obstructing the delivery, was dead. At once, artificial perforation into the abdomen of the fetus was performed, and the exclusion of about 1 l of brownish fluids terminated the difficult labour.

The main pathological diagnoses were as follows: 1) So called "Kloakenblase" of enormous size, due to incomplete closing of urinary bladder formation, with rectal and anal atresia. 2) Congenital cystic kidney with absence of ureter, right. 3) Hydronephrosis and hydroureter, left. 4) Hypoplasia of thymus, marked.

This case is one of the cloacal malformations, followed by the developmental failure of urorectal septum. It was accompanied with the atresia of the anus and urethra, right congenital cystic kidney with absence of ureter, and with left hydronephrosis and hydroureter. A small communication through a hair-fine canal between the ureter and the cloacal sack was present. Between the cloacal sack and the sigmoid colon also was obtained a fine canal junction.

Recently, in regard to the development of malformations, the possible rôle of virus infection, especially of rubella, occurring in mother during pregnancy has been widely discussed. From this view point, many specimens of this case were studied histopathologically, but no evidence of virus infection could be obtained.

This condition should be placed, for the present, under the category of malformations. Furthermore such a neoplasm-like enlargement of "Kloakenblase" might make it possible that this case of malformation is considered within the region of hamartomas.

From the practical point of medicine, the anomaly of this kind, though very rare, is of significance, because the closed cloacal sack reaches occasionally to enormous size and gives rise to absolute obstacle to delivery.

69. 所謂 Struma Lymphomatosa の一例

大高裕一, 鈴木 匡, 井出二郎 (東京医科大学病理学教室)

A Case of the So-called Struma Lymphomatosa.

(Hashimoto's disease, lymphadenoid goiter)

YUICHI OTAKA, TADASU SUZUKI, JIRO IDE.

本症は一時悪性甲状腺腫を疑われたが切除組織の検査により橋本(1912)が記載した Struma
[GANN, Vol. 46, 1955]

Lymphomatosa, いわゆる橋本氏病のカテゴリーに属することが判明したものである。本病は慢性甲状腺炎ともみなされるが原因は不明であり、悪急性甲状腺炎, Riedel 氏病, Gull 氏病あるいはバセドウ氏病との関連性, 腫瘍的性格の有無も問題とされるものである。

臨床経過: 69 才女, 家族歴に甲状腺腫なし。分娩 6 回 (初回 22 才, 最終 39 才), 閉経 53 才, 性病結核否定, ワッセルマン反応陰性, 身長 137 ㎝, 体重 40 kg。初診の 2 年前より軽度嚥声あり, 6 カ月前より嚥声著明となり無痛性の甲状腺右葉腫脹に気付いた。嚥下障害なし。栄養低下, 皮膚乾燥, 顔面蒼白貧血性, 眼瞼やや浮腫状。レ線所見は右肺に石灰沈着巣を散見。心臓雑音なく動脈弓および左心室著明に拡大し大動脈硬化症あり, 血圧 155/70 脈搏 72。Habs 氏 Normogramm による基礎代謝 24%。腎機能正常。尿量 1200~1500 cc。甲状腺右葉および狭部は硬く腫脹隆起し, 左葉下部もやや腫脹し, 全腺として雞卵大に触れ, 境界鋭移動性に富む。以上悪性甲状腺腫の診断下に, 局麻にて楔状切除施行, 狭部, 左葉下端を残置す。術後 X 線治療 100r 宛 10 週施行。しかるに顔面浮腫, 全身倦怠, 下肢浮腫を訴えたため甲状腺機能低下を考え, 甲状腺製剤 0.1 g を 2 週間投与するに, 大量鼻出血招来したため中止す。血圧 155/70 脈搏 90 基礎代謝 30%。手術後甲状腺はしばらく狭部腫脹を残したが, 術後 8 カ月を経た現在腫脹は全く認められなくなった。

組織学的所見: 甲状腺は手術時被膜は肥厚せず, 剝離は容易であり, 周囲との癒着なく, 表面は不規則な疎大結節状を軽度を示す。相当な硬度を有し, 断面は血量少く灰白色を帯び, 結合組織により不規則に分割されていて, 正常の甲状腺組織, コロイドは全く認められない。石灰化, 膿瘍形成もない。組織学的にも正常の甲状腺濾胞構造を喪失し, 実質障碍, 淋巴濾胞の顕著な出現および線維増生を示すが, これら変化も部位により一様でない。甲状腺濾胞は全体的に萎縮しコロイドを失い次第に消失する過程が認められ, 濾胞および小葉の間質には淋巴球, 形質細胞の浸潤と線維増生機転が見られる。他方円柱乃至立方の上皮を有する小濾胞が極めて密に存する部位があり, かかる小濾胞にはやや管状を形成するものもあり, また核が数列をなすものもあって再生を思わせる。また場所により増生せる結合織に取り巻かれてやや充実性の小濾胞が結節状をも示し, 大細胞性の腺腫様あるいはいわゆる結節性肥大の感を与える。線維増生は実質退行の強い部位において明らかであり, 硝子化を呈している所もある。鍍銀染色により甲状腺濾胞間に嗜銀線維が次第に増生しこれが膠原化を来す過程が認められる。小濾胞内腔にはコロイドおよび辺在空胞を示すものもある。また変性せる剝離上皮を交えてコロイドが嗜塩基性を呈し, 多核巨細胞様を呈するものが密在性の小濾胞内に主として見られ, かかる構造物は実質退行の強い所では細胞浸潤の間に介在してあたかも「ラ」氏型巨細胞の如く見えるものもある。胚芽中心を明瞭に有する淋巴濾胞もあるが, 一方淋巴球が不規則な形態の集

団を成し増殖する所も見られる。多核白血球は全く認められず、肉芽腫性病巣、出血、壊死も認められず、実質退行像においても核崩壊は示さない。血管には炎症性変化なく、その増生もない。脂肪染色では濾胞上皮は全体として Sudan III により弱陽性を示す。PAS 染色で濾胞上皮内の陽性顆粒は極めてわずかである。

考察：本症例の組織所見は基本的には橋本、Graham の規定した Struma lymphomatosa に一致するが、線維増生、硝子化の高度な部分像は Riedel 氏病に似る。橋本、Graham の例ほどに腫脹が大でないのはこのためとも考えられる。Vaux のごとく Riedel 氏病を Struma lymphomatosa の後期像と考えるものもある。本例からみても両者は現象的には異なるも本態的に全く別個であるかは疑問である。小濾胞の密な存在は単なる退行とは考え難く、Delore, Alamartine および Brängen 等とともに基本的には実質の退行性変化であるが、代償的な再生を伴うものと解し度い。ことに結合織に囲包された小濾胞性腺腫様の構造は Wegelin と同様に肝硬変における結節状増殖に比較したき所見である。臨床症状として最も重要なのは機能異常であるが本例は軽度の低機能の傾向を示す。原因的に本病は慢性炎といわれるが、組織的に感染症とは考え難いものである。実質の退行が先か、間質増殖が主体であるかも問題であるが恐らくは内分泌障害に関連した緩慢な実質の退行が基本的変化であり、細胞浸潤は続発的であろうと考えられる。しかし実質の全体的な萎縮退行を顕著に示しながら、低機能が軽度であり、しかも治癒する現象は退行を代償する実質の再生現象によって説明したい。

70. 交感神経系腫瘍の 4 例、特にその細胞学的観察

山形 陽、小島 瑞 (福島医大病理、東北大病理)

4 Cases of Tumors of the Sympathetic Nervous System, with Special Reference to Their Cytology.

YOH YAMAGATA, MIZU KOJIMA

われわれは最近交感神経系腫瘍の 4 例を経験したが、その中 1 例は Sympathogoniom, 2 例は Ganglioneurom で、いずれも典型的な像を示した。他の 1 例は副腎髄質に原発した腫瘍で、主腫瘍内には前記 2 種の腫瘍組織とともに、両者の中間段階と見做される諸種の組織像が認められた。第 1 例は 10 才の少女の左副腎に原発し、骨、肝等に転移した S. goniom で、腫瘍細胞のほとんどが小淋巴球様であり、神経線維ならびに花冠の形成は未だ著明でない。第 2 例は 10 才の少女の、第 3 例は 22 才の男の胸部交感神経節より発生した Ggl.

neurom で、腫瘍細胞は成熟交感神経節細胞に極めて類似しているが、黄色素を有せず、多量の神経線維の大部分は無髄である。また腫瘍細胞の周囲には外套細胞を、神経線維間には Schwann 細胞および銀線維を伴っている。第 4 例は 1 年 4 カ月の少女で、左副腎に原発し、頭蓋骨および左脛骨に転移を伴った。摘出主腫瘍は林檎大で、線維性被膜で被われ、剖面では蚕豆大までの灰白色結節が多数主として周辺部にあり、その他は血液に富む組織である。

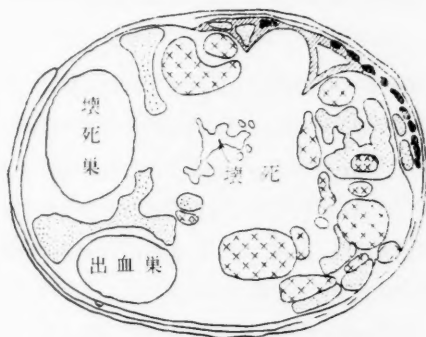
組織学的に、剖面の約 3.4 円周に亘り副腎皮質が被膜内に証明されるが、腫瘍の上極では、皮質直下の被膜内に、第 2, 3 例と同様の Schwann 細胞を伴う Ggl. neurom があるが、腫瘍細胞は変性像を示し、時に石灰化している。さらにまた同所には Schwann 細胞を伴わない Ggl. neurom がある。この腫瘍細胞も神経節細胞に類似しているが、2-3 核性の細胞や、前者に比し小型の細胞も多く、これらは集合して小胞巣を作り、細胞間に少量の神経線維を有する。外套細胞を欠く。また無髄神経線維束を形成するが、束内には Schwann 細胞、銀線維を伴わない。肉眼的に血液に富む部は一部 S. goniom, 大部分は S. blastom である。後者の腫瘍細胞は前者の 1.5—3 倍大、多くは単極性で、花冠および細い線維束の形成を示す。次に灰白色の結節は全て神経線維に富む腫瘍組織であるが、結節により組織像を異にし三大別することができる。すなわち 1) 少数乍ら彌蔓性に多核性 S. blast を混在させる S. blastom 2) 主として多核性 S. blast よりなるもの。

これらの多核性 S. blast は 30-80 μ 径で、2—数個の大きい核が全て互いに密接し、後述の如き特異な核形態を示すが、なお裸核に近い。神経線維の形成は 1) 2) の順に次第に増加する。3) 主として異型神経節細胞よりなるもの。これは 40-100 μ 径で、胞体縁に沿い花冠状または馬蹄形状にならぶ核を有し、内にかなり広い胞体をいれている。核は泡状に近く、しばしば 1—3 個の小型核小体を有するが、相隣る核は依然として密接することが多い。一方神経線維の形成も著しく増加し、異型的 Ggl. neurom とも称すべき像を呈する。ただし線維の量は部位により異り、或所では腫瘍細胞が群在し、細胞間に己れの出す線維を少数走らせている。その際、群在の中心部では細胞が、周辺部では線維が優位を占める。また他の所ではこれら細胞群の出す線維が合流して、種々の方向に走る極めて太い束を作り、腫瘍組織の大部分を占め、細胞自身は主として束間に島状に群在する。以上各種組織型の最大剖面における分布は附図の如くである。これらは一部では移行するが、各純粋型の相接する部分では、より低分化のものが相手を圧迫しつつ蚕食している。4 例の各種神経染色所見については、S. goniom, S. blastom, 多核性 S. blastom では神経線維の大多数は非好銀性で、後 2 者の極く一部が Cajal 染色で Varikosität を示す繊細な線維として鍍銀されるに過ぎない。異型的 Ggl. neurom, Schwann 細胞を伴わぬ Ggl. neurom では順次に好銀性線維が増し、Bielscho-

wsky 染色のみならず, Bodian 染色によっても鍍銀されるにいたる。以上の 4 例の検索により, 次の如き組織学的単位が認められた。すなわち 1) S. goniom. 2) S. blastom. 3) 多核性 S. blastom. 4) 異型的 Ggl. neurom. 5) Schwann 細胞を伴わぬ Ggl. neurom. 6) Schwann 細胞を伴う Ggl. neurom である。周知の如く交感神経系非クローム親和性腫瘍は極めて多彩な組織像を示し, v. Fischer 等により複雑な分類が試みられているが, その組織学的単位をなすのは主としてこれら 6 型であろうことが窺われた。なお第 1 例と第 4 例の骨髓穿刺液ならびに 腫瘍組織スタンプ 標本につき, 各構成細胞の細胞学的性状を観察した。May-Giemsa 染色上, 第 1 例では概ね中淋巴球大, 円形の細胞が主で, 核は色質に富み, ピロイド状で, しばしば多数の核小体を認める。原形質は極めて乏しく, 暗灰青色で, 時に

Azur 顆粒をみる。辺縁は概して円滑であるが一部にわずかに鬚状突起を示すものが多い。第 4 例では少数の上述細胞の他に, これが膨化した如き細胞や, 数個の鮮明な核網結節を示す網状裸核細胞が多く, 雑多である。また多核性 S. blast の核は特異的で, 互いに接合し合いはほぼ円形を呈している。腫瘍細胞の集塊形成は第 1 例より顕著で, 好酸性雲架状塊を伴い, 時にこれを中心にして花冠を形成する。超生体染色では, 両側とも微細顆粒状のヤーマス緑顆粒が核周に密在し, 中性赤液胞はほとんどこれを欠く。合胞性配列ならびに著明な檻縷布状細胞突起は第 4 例において明瞭である。

また Peroxydase 反応は全て陰性である。



- Schwann細胞を伴う Ggl. neurom
- ▨ Schwann細胞を伴はぬ Ggl. neurom
- 異型的 Ggl. neurom
- ××× 多核性 S. blastom
- S. blastom. 一部 S. goniom
- 副腎

附図 副腎部腫瘍の最大断面における各型の分布

71. 交感神経系より発生せる悪性腫瘍 (Sympathogoniom および Sympathoblastom) の 2 剖検例

霜野良男, 湯浅光路 (京都府立医科大学病理学教室)

Two Autopsy Cases of Malignant Tumors (sympathogonioma and sympathoblastoma) in Sympathetic Nerve System.

YOSHIO SHIMONO, MITSUJI YUASA

第 1 例 8 才 女子 主訴: 発熱および貧血経過: 入院時 (発病後約 20 日) より発熱ならびに貧血持続し, 脾および肝下縁を触知するにいたり, 試験的開腹術を行い, 後腹膜左腎上半部に手拳大の腫瘍を認めたが, 手術は不可能であった。爾後全身状態悪化し, 発病以来約 3 カ月で死亡した。

病理解剖学的所見: 原発巣の左副腎は柔軟な超手拳大に腫瘍化し (12×8×5 cm) 表面は粗大凹凸乃至瘤状を呈し, 断面は周辺部では白色髓様の部位がみられるが, 大部分は出血および壊死のために暗赤色乃至赤褐色を呈する。肝は右葉では表面に沿って被膜下に白色乃至灰白色の転移巣が 2~3 mm のはばをもって, ほぼ瀰漫性にみられ, 左葉では肝実質内に散在性に米粒大から豌豆大の転移巣が多数認められる。その他硬脳膜, 頭蓋, 第 V 腰椎, 右大腿骨骨髓および気管周囲リンパ節などのリンパ結節にも粟粒大から豌豆大の転移が認められる。

組織学的所見: 原発巣の中心部では出血および壊死がいちじるしく, 一部石灰化もみられるが, 辺縁部においては腫瘍実質は大部分が小円形の色質にとむ核を持ち, 原形質の非常に乏しい細胞からなり, その腫瘍細胞の集団の間に血管が散在するが, 間質の發育は悪い。血管周囲には出血がなほだしい。それらの腫瘍細胞は核に大小不同がみられ, 形も円形, 楕円形乃至卵円形であって, 色質の量にも若干の差異が認められる。原形質は一般に少量であるが, 核の周囲にみられることが多く, かつ一乃至数本の長短種々の細い突起を派出している。また所によっては腫瘍細胞は西洋梨子乃至ピラミッド型を呈し, エオジンに淡染するやや大きな胞体を有し成熟神経細胞に近い像をとる部位もみられる。さらに一部には多核の細胞もみられる。またこの腫瘍細胞は大部分は多数が密接して一つの集団をつくっているが, 一部では少数の腫瘍細胞が輪状に集って管腔をかこんだいわゆる“偽ロゼット”乃至“ロゼット”形成が散見される。転移巣における組織像も上述の原発巣の所見と同様である。このように本腫瘍はその発生部位, ならびに組織像の示す如く apolar, unipolar, bipolar~multipolar Neuroblast を思わせるような円形の核を有する, 胞体は乏しいが一乃至数本の細い突起をもった腫瘍細胞を主とし, さらにやや豊富な胞体を有する細胞が蜂窩状に配列し, 偽ロゼット乃至ロゼットを形

成することよりみて、交感神経産生細胞腫 (Sympathogoniom) と考えられる。

第2例：42才 女子 主訴：胸痛 既往症：入院半年前に左側乳房腫瘍により切除手術を受く。現病歴：入院前1ヵ月頃より胸痛を訴え、漸次背痛、腰痛を伴い、入院加療するも好転せず、入院後約2ヵ月にして知覚ならびに膀胱直腸障害等のいわゆる脊髄圧迫症状を呈し、爾来悪感戦慄を伴う発熱、胸痛等を繰り返し、貧血（赤血球 250 万、血色素 65% (Sahli) も著しく、漸次全身衰弱を来し、入院後約8ヵ月で死亡した。

病理解剖学的所見：胸郭内において、第四～第五胸椎の高さで、右交感神経索に鶏卵大の腫瘍が、表面滑沢、硬度の比較的硬い境界不鮮明の隆起として認められ、断面は髓様白色を呈している。なお腫瘍は脊椎の両側、ことに肋間腔に索状に浸潤し、第四第五腰椎は全く腫瘍化し、第四腰椎は背側に脱臼、その部の脊髄を圧迫しているのが認められる。その他両側肺は気管枝性肺炎像を示し、肺炎部に膿瘍形成が認められるが、他の臓器に腫瘍転移は認められない。

組織学的所見：原発巣においては豊富に發育した間質の間に蜂窩状に配列する腫瘍細胞巣が認められ、この間質には Bielschowsky 氏鍍銀法により有髓ならびに無髓の神経線維が束をなし錯綜して存在するのが認められ、これに結合組織線維および結合組織細胞が混じている。腫瘍細胞は円形大型泡状の核を有し、核小体の明らかな細胞がその大多数を占めている。その胞体は大きく、円形のものから二極性、さらに多極性のもの等様々のものが認められ、いずれもエオジンに好染し、鍍銀法によりこれら細胞は無極性乃至多極性の神経細胞に一致している。しかも腫瘍細胞には核の形の種々に変形せるものが混在し、また核の数も様々で時には多核巨細胞を形成しているものもみられる。それらの間に核分裂像も著明に認められる。なお、転移巣と思われる切除した左側乳房の組織所見は一部は上述の組織像に一致するが、一部では円形～楕円形の核をもった、原形質の乏しい胞体の両端から細長い突起を出している腫瘍細胞が觀兵式状配列を呈するのが見られた。これは原発巣では比較的分化の方向が一定しているにもかかわらず、乳房の転移巣においては分化の方向が多少ずれて一部 Schwann 氏細胞由来の Neurinoblastom を思わせるような像をとったものと考えられる。このように本腫瘍の發生部位、腫瘍細胞の性状、間質の有髓および無髓の神経線維の出現等よりみて、交感神経母細胞腫 (Sympathoblastom) と診断される。

72. 成年女子にみられたジンバトブラストームの一例

八尾謙三, 山本 勉, 新井恒人 (和歌山医科大学病理学教室)

A Case of Sympatholabstoma of an Adult Woman

KENZO YAO, TSUTOMU YAMAMOTO, TSUNETO ARAI

一般に sympathoblastoma は乳幼児や小児にみられるものとされているが、最近われわれは成人女子にみられた sympathoblastoma の稀な例を経験したので報告する。

症例：28 才の家婦。昭和 28 年 8 月初旬より、腰痛ならびに下肢索引痛を訴え、しだいに歩行困難となり、癒着性子宮後屈症の診断のもとに、8 月下旬開腹手術をうけたが、いぜんとして症状は去らず、 38.0°C 前後の発熱をみるようになったので、9 月中旬当大学整形外科を訪れ、11 月 1 日腰痛の主訴で入院した。入院時所見のおもなものは軽度の貧血症状と、左側腹部の圧痛があり、脊椎の運動は障がいされ、第 4 腰椎の棘突起陥凹し、第 5 腰椎棘突起突出して、両者ともに圧痛、叩打痛が著明。検査成績は赤血球数 305 万、血色素量 65% (ザリー) で軽度の貧血をみ、赤沈は平均値 52.5mm でかなりの促進をみるほか、尿、糞便、脊髄液などには異常をみとめなかった。入院後はペニシリン、マイシリンを毎日、輸血約 2000 cc、オーレオマイシン約 13g、クロロマイセチン約 30g を投与し、その他種々対症療法を実施したが、圧迫性脊髄炎の症状とともに悪液質に陥り、診断確定せぬまま 2 月 2 日鬼籍に入る。

剖検所見：栄養高度におとろえ、皮膚は一般に貧血状で、浮腫は両下肢に著明。胸腔には左側に約 900 cc、右側に約 100 cc の淡黄色透明液体を入れ、心臓はやや褐色調、こん濁を示し、左右肺臓うつ血やや高度なるほかは著変がない。腹部はやや陥凹し、左副腎の位置に、 $10.0 \times 8.0 \times 3.5\text{cm}$ 重量約 145g の腫瘍が存在する。これは腎とは明らかに区別され、表面は比較的平滑で、灰白色のうすい被膜を通して、暗褐色および灰白色の部分が透視される。剖面は一般に灰白色髓様で、所々出血および壊死がみられ、細かな線維により小豆大ないし拇指頭大の種々の大きさに分割され、斑状にみえる。さらに第 II～第 III 腰椎前面に小手拳大の腫瘍転移がみられた。この表面は左副腎と同様で、剖面は暗褐色ないし暗灰白色、所々出血がみられ、この腫瘍は脊椎管の方向に向って浸潤する。後腹膜リンパ節は豆大ないし拇指頭大に腫脹し、剖面は髓様である。そのほかのリンパ節には転移がみられなかった。肝臓は表面暗褐色で所々に粟粒大ないし指頭大の灰白色の腫瘍転移を認め、剖面も同様暗褐色を呈し、灰白色の米粒大ないし指頭大の腫瘍転移巣を多数認めた。さらにこの腫瘍は睪尾部にも同様の形態をも

って転移する。そのほかの臓器には肉眼的には腫瘍転移を認めず、左右腎実質はこん濁し、子宮体部前面に指頭大の筋腫一個を認めるほか、骨系統などには著変を認めなかった。

組織学的所見： 左副腎は副腎個有の像まったく消失し、比較的小型でリンパ球大、あるいはやや大きい円形または軽度多形性の腫瘍細胞が、無数にびまん性に浸潤し、比較的原形質にとぼしく、核はクロマチンに富み、一見肉腫を思わせるが、部位によりロゼット形成傾向が認められ、また一部にやや分化せる神経細胞が存在する。鍍銀染色 (Bielschowsky 原法) によれば、腫瘍細胞と銀線維との間には、とくに密接なつながりは認めがたい。間質結合組織はかなり強く発育し、血管に富む。なお壊死および出血巣が認められる。以上の所見より本腫瘍は *sympathoblastoma* と考えられる。なお腰椎前面の腫瘍塊、椎間組織および後腹膜リンパ節も、左副腎とまったく同様の小円形の腫瘍細胞がびまん性に、またはやや集簇状に認められる。さらに腎臓、肝臓、脾臓などの実質はこん濁し、部位により限局性あるいはややびまん性に、小円形細胞を思わせる腫瘍細胞の転移巣が認められる。そのほかの諸臓器には転移を認め得ず、心筋はやや著明にこん濁し、肺はうつ血やや高度で、胞隔組織の肥厚がみられ、子宮腫瘍は筋腫の像を呈していた。

73. 網膜膠腫の 1 剖検例

陳 震 東, 中橋嘉明 (東京都立医科大学病理学教室)

A Case of Retinoblastoma

SHINTO CHIN, YOSHIAKI NAKAHASHI

網膜膠腫は比較的稀な腫瘍であり、また組織像の多様性の点からも興味ある腫瘍の一つであるが、われわれは広汎な転移をきたした一例を剖検し得たのでここに報告する。

臨床的所見： 昭和 22 年 9 月生。男子。生後 6 カ月頃より左眼の偏位と瞳孔が白く光ることに気づき、1 年頃より視力障害があるらしかったが放置し、昭和 24 年 6 月左眼充血および瞳孔傾混濁を見て来院し、眼底検査では眼底に白斑が見られ、臨床的に網膜膠腫の疑診の下に左眼球摘出術を実施した。その時右眼は外眼部には著変はないが眼底に白斑を認めたので X 線照射療法を始めた。眼底白斑は長い間停止状態を続けていたが、昭和 25 年 2 月灰白色の大きな腫瘍が認められるにいたり、9 月続発性緑内障をおこしたので、11 月右眼球摘出術を行った。間もなく右顎下淋巴腺に転移と思われる腫脹を認め、右頸部および右眼窩に X 線照射療法を実施していたが、昭和 26 年 6 月右上眼窩に腫瘍が現われたので腫瘍の眼窩再発

として右眼窩内容除去術を実施した。間もなく副鼻腫への眼窩壁の穿孔および上記淋巴腺は拇指頭大となり、11月には頭頂部に腫瘍を認め、悪液質進行し12月永眠した。

肉眼的所見：両眼は摘出されているので原発巣を摘出標本でみると、左眼球は角膜、結膜ともに異常は認められないが、眼球剖面では網膜は視神経侵入部位を中心とし鋸齒縁にいたるまで髓様、白色に肥厚し、硝子体にも髓様の白色塊が認められる。硝子体は出血のため暗赤色を呈している。右眼球も大体左眼と同所見である。右眼窩は出血および壊死のため暗赤色を呈した部位と髓様白色からなる腫瘍で充されている。眼窩壁の骨組織にも腫瘍の浸潤がみられ、視束断端は腫瘍浸潤のため軟化し明瞭には認められない。さらにこの浸潤は右前頭葉におよび、拇指頭大の囊様の軟化巣が認められる。転移巣はいたるところに認められ、硬膜や頭蓋骨には播種性、特に上矢状洞に沿って米粒大～豌豆大の白色髓様の結節状腫瘍が多数認められた。胸部では左23458右23579肋骨や胸骨に拇指頭大から鳩卵大の転移巣が認められた。淋巴腺では右頸部淋巴腺、腸間膜淋巴腺、直腸周囲淋巴腺に豌豆大から鳩卵大の転移巣があり、その他に肝、両側の腎、右睪丸、右顎下腺に転移巣が認められた。転移巣の所見はいずれも、硬度は軟、白色、髓様で場所によっては出血が著明で暗赤色を呈している。

組織学的所見：右眼球では網膜は正常構造は認められない。胞体のほとんどみられない色質にとんだ核をもった小円形の腫瘍細胞でみたされ、あたかも小円形細胞肉腫を見る感がある。血管の発育は中等度である。壊死巣もかなり認められる。ロゼットの形成は認められない。右眼窩では腫瘍細胞はやはり胞体の発育の悪い色質にとんだ円形～類円形の核をもっている。出血および壊死は強度である。この部位を Bielschowsky および Azan 染色をほどこしても腫瘍細胞の格子線維形成は見られない。Mallory 染色標本についても腫瘍細胞には突起は証明されない。肋骨転移巣においては腫瘍細胞は円形を呈するものは比較的少く、核は楕円形、三角形乃至多角形で色質は多量である。原形質はやはり少いが、しかし円形の腫瘍細胞よりは発達がよく、核の周囲に少量の原形質がみられ、このものの内には両端に短い突起を出すのが認められるものもある。腫瘍細胞の中には管腔をかこんで排列し、pseudorosett 乃至 rosett 形成が認められるようになる。肝、腎の転移巣ではやはり間質の形成が悪く、楕円形乃至三角形、ときに多角形の核をもった腫瘍細胞が血管壁にちかに接し、血管と血管との間を腫瘍細胞が充たしている。この腫瘍細胞の集団部位を詳細にみると、数個乃至十数個が核の一端を接して放散状に排列し、いわゆる pseudorosett や管腔をかこんでいる放散状に排列するが認められる。腫瘍細胞は原形質は豊富ではないが短線維を形成するのが認められる。睪丸では rosett 形成は不著明で、むしろ原発巣に近い像がみられる。しかして上述のような腫瘍細胞、特に楕円形の核をもった腫瘍細胞は、胎生初期の網膜の内層の細胞によく似ており、三

角形或多核形の細胞は二極の神経細胞に類似を思わせるものがあり、われわれは Colling その他の提唱するが如く、このものは胎生期に発生したものと考えた方がよく、未熟の網膜に似ているところから、これは *Retinoblastoma* と呼ばれるべきものであると考える。

74. 項部皮下軟部組織に発生した診断困難な巨大

脊索腫様の腫瘍について

田中 昇, 陳 維 嘉

A Giant Chordoma-like Tumor of the Subcutaneous Soft Part of the Nape NOBORU TANAKA, WI-CHA CHEN

(Department of Pathology, Japanese Red Cross Central Hospital, and Department
of Pathology, Tokyo Medical and Dental College)

Versatility of mesenchymal neoplasms is sometimes far reaching. Epithelial arrangement of tumor cells is often observed in such tumor as synovial sarcomas. Reverse condition is also true. Neoplasms of ectodermal origin may simulate a structure just like one of mesenchymal nature. Some tumors are called mixed without secure basis only in view of their composite structures. But, there exist certain group of tumors, whose origin is debatable even as to which germinal plate they are truly related.

Recent experience by the authors with a tumor in the nape, which has histological appearance most closely resembling that of notochordal malignancy, is reported. Because none of this type of neoplasms has previously been described in this particular region, and because its finer structures show simultaneously kinship with certain variant of neoplasms arising from the tendon, rather detailed description of its morphology is recorded.

Clinical history: M. T., a 47 year-old farm wife, noticed a sparrow's egg sized tumor in the subcutis on the median line of the nape about 10 years prior to the admission, which gradually increased in size during the last 5 years. It grew up to a child's head size without causing any subjective symptoms, except itchy feeling. There was a firm hemispherical mass in the nape, measuring 50 cm in circumference at the base, when the patient was seen at the Japanese Red Cross Central Hospital, Tokyo. Closer examination revealed extension of the tumor to the left side neck and to the left suprascapular region. The overlying skin was freely movable against the tumor mass. The broad base of the firm mass was not firmly fixed to the deeper structures. X-ray showed no pathologic

finding of the vertebral structures. There was also no connection of the tumor with any of bones. The nervous system was completely free. Immediately the mass was excised with an abundant elliptical skin flap and subjacent portion of the m. trapezius which was involved by the tumor. The other muscles are apparently free. The fact that the mass was unattached to any of the vertebral structure was ascertained at the operation. She left the hospital uneventfully and remains well for one year in March 1955.

Gross findings on the surgical material: The child's head sized tumor, removed together with a part of covering skin and surrounding dorsal muscle, was well defined by a dense connective tissue capsule. It measured $20 \times 19 \times 15$ cm and weighed 1825 g. An accessory tumor node of a hen's egg size was attached to the main mass, separated by a slender connective tissue.

On cutting, the tumor was surrounded by a thick fibrous capsule, which is apparently related to the fascia, and divided irregularly into areas of cleidoscopic appearance by dense trabeculae. Although some areas were soft gray-white, some are elastic firm. Some were medullary, some were chondro-myxomatous. There were also irregular slit-like and rounded lumina with friable projections. Focal areas of old and fresh hemorrhage was noted. No bony structure was included. The overlying skin was readily separated from the mass.

Histological findings: Over 30 blocks were taken from an entire representative cut surface and various other areas. Sections were stained with H & E, Mallory, Pap silver impregnation, PAS, mucicarmine, Bodian and Bielschowski, Best's carmine and toluidin blue.

The tumor revealed composite structures of variegated tissues, showing gradual transition to each other:

1. Areas consisting of solid nests of epithelial-like cells: They correspond roughly to the chondro-myxomatous areas on gross observation. Solid nests of polyhedral cells of various sizes are present embedded in fibrous stroma. The epithelial-like cells are sometimes very large, reaching 100μ in diameter, almost spherical in shape, and contain a single pycnotic nucleus locating in the center of foamy clear cytoplasm, which is PAS positive. Glycogen is rarely positive with Best's carmine. Those large cells are on rare occasions closely packed and offer the appearance of physalipherous elements of chordoma. Much more frequently seen are nests of smaller polyhedral cells with remarkably eosinophilic cytoplasm, connected with each other by reticular projections. Often bizarre atypical nuclei, and multinucleated cells are encountered. Mitotic figures are very rare.

2. Areas containing luminal structures: Some rounded cysts are surrounded by poorly cellulated hyaline masses, but there are many slit-like spaces lined by

low cylindric cells of epithelial-like appearance. The argyrophilic fibrils construct dense network beneath the lining elements, but never a definite basement membrane is formed. This structure offers certain similarity to that of synovioma. PAS and mucicarmin positive substance is seen in the lumen and apical part of the lining cells.

3. Fibrous areas: They are often very acellular and hyalinated, composed of argyrophilic fibrils, collagen and imbibed mucicarimine-positive, basophilic ground substance. Extinction of toluidin blue metachromasia was below pH 2.6. But in other parts they contain fat spindle cells showing apparent transition to the solid nest forming epithelial-like cells. There are in parts columnar projection of such cells. Often Best's carmine is positive in the cytoplasm of such cells. Signet ring cell appearance is not infrequent. Nuclei of such cells are remarkably atypical and hyperchromatic. Close resemblance to chondroid structure was never approached.

4. Secondary degeneration occurring in the tumor tissue including such modification as angiomatous, pseudoxanthomatous and fibro-granulomatous structures is often noted. Hemosiderotic foci are frequent.

Discussion: Tumors of skin appendage sometimes bring forth mixed structures as seen in a variety of sweat gland tumors. Thorough examination in relation to this possibility of the present tumor is made, and the answer was negative. The mass seated deep and even the subcutaneous fat tissue is elevated from beneath. Dystropic structure could not be readily excluded as the source, but this possibility is small, because true epidermal component is not observed in the mass.

Histological versatility of a notochordal tumor is great. A survey of collected examples of chordoma appears to permit this tumor to be included in this category. Actually our first impression gained from the histological specimens was a chordoma.

Mabrey (Am. J. Cancer, Vol. 25, 1935) collected 150 cases of chordoma from the previous literature, of which 7 occurred in cervical vertebra. Owen, Hershey and Gurdjian (Am. J. Cancer, Vol. 16, 1932) abstracted 8 cases of chordoma, originating from the same region. Two cases of unusual heterotopic chordoma arising from the jaw have been reported. In no case, a chordoma grew posteriorly beneath the skin without any relation to the vertebral bone or without intracranial lesion. In some cases, chordomas arising in the vicinity of the clivus, infiltrated the upper cervical vertebral segments and appear in the nape. Close examination usually reveals such abnormalities as focal or diffuse resorption of the bony structure and disturbances of nerve functions. The operative findings, x-ray examination and also clinical follow up data suggest unanimously absence

of such cranial lesion in this particular case.

Several authors have been acutely aware of the histological versatility of certain types of neoplasms arising in connection with such structures as synovia, bursa, tendon, and tendon-sheaths. Some years ago, Fred Stewart (New York) coined the term "chordoid" on purely histologic point of view for such neoplastic lesions. The term appeared fascinating to the present authors to adopt in describing the case. According to Stewart, to whom representative specimens were sent for consultation, some preferred "chondromatoid" for descriptive nomenclature.

Summary: A giant tumor of about 10 years duration, arising from nape of a 47 year-old female, closely resembled a chordoma histologically. To accept this tumor as a chordoma appears difficult only because of its situation and mode of its growth. The histologic features of some areas resemble a mesenchymal tumor. After discussion on histological similarity between chordoma and some type of mesenchymal tumor, a final diagnosis was not reached. The question remains open until more knowledge is accumulated.

75. 右側大腿部悪性パラガングリオームの 1 例

安 齋 光 男 (東北大学医学部武蔵外科教室)

A Case of Malignant Paranglioma in the Right Thigh.

MITSUO ANZAI

症例： 31 才男子。17 才の時右側滲出性肋膜炎に罹患，その頃右側大腿内上部に拇指頭大の腫瘍を触れたが放置せるに徐々に増大し，5 カ月前から歩行時に右下肢の牽引感，3 カ月前から疼痛が現れたので当科に入院した。入院時所見： 体格中等，栄養普通，赤血球 468 万，白血球 6600，血色素正常，血圧 142~96，赤沈 1 時間 16 mm，ワ氏反応陰性。尿所見に異常なく，腎部疼痛および腫瘍を認めない。その他一般診査所見に特記すべきことはない。右側大腿内側上 1/3 部を中心に小児頭大楕円形の腫瘍が顕著に隆起し，同部皮膚静脈は多少怒張するを認めた。このため右側大腿部は股関節で約 30 度屈曲外旋位にあった。腫瘍は触診上表面はほぼ円滑，弾力性硬，限界はやや明瞭で脈搏に一致する搏動を触れ，指圧を加えた部は縮少し，いわゆる圧縮性を示し，聴診上雑音を聴取した。腫瘍は皮膚および基底ともに骨とは癒着なく筋層内に発生せるものと考えられ，穿刺にて少量の血液を得たのみ。X 線検査所見： 右側大腿部単純撮影にて腫瘍自身の薄き陰影を認めるも，骨膜および骨髓に異常所見なく，股

動脈よりの動脈撮影にては腫瘤部は直接には造影されないが、直後該腫瘤部に造影剤滞留のため陰影濃度の強化が認められた。以上の所見より搏動性腫瘤は動脈瘤よりも血管に富む肉腫または血管腫と診断することが妥当と考えられた。手術所見：1951年10月12日腰、局麻の下に腫瘤に達するに、腫瘤は縫匠筋の後方にあり、本筋とは全く関係なく、主として四頭股筋内にあり上端は恥骨筋とも附着していた。大腿骨との関係は全然認められない。周囲の癒着せる筋を切離して腫瘤を剔出した。術後経過：順調であったが第7病日(10月19日)に脳栓塞を思わせる症状を呈し、右下肢の萎縮ならびに自動運動障害を遺して術後80日目(12月30日)に退院した。

剔出標本肉眼所見：長卵円形、大さ $14 \times 9 \times 7$ cm、重さ 1.6 kg。表面には癒着筋束を附し、弾力性強靱、剖面は大部分黄褐色で諸所暗赤色の斑点を見、また所々ことに上極には小血管腔切断面が見られる。

組織学的所見：腫瘍組織は大型腫瘍細胞群と少数の結合組織線維を伴う狭小な間隙とよりなる。これら間隙によって腫瘍細胞は数個乃至20個位宛に分割され蜂窠状、束状あるいは腺腔状構造を示す。この間隙はまた扁平な内皮細胞により被われた血液隙(いわゆる Sinusoid)よりなり、ところによると腫瘍細胞群により圧迫されて内腔はほとんど消失している。腫瘍細胞群の周辺部の細胞は間隙を圍繞する結合組織線維に密に接触しているが、中央部では充実性排列を示すことなく散在性となっているところがある。これら結合組織線維は多数纖細に分岐し蜂窠状、束状あるいは腺腔状に排列する腫瘍細胞群を圍繞するが、これがさらに分岐して個々の細胞間を微細に走行することはない。また泡状原形質を有する細胞が疎に排列し非定型的 Hypernephrom 様構造を示し、あるいは血液隙が圧迫状となり、ほとんど間隙を有せず充実性構造を呈するところもある。腫瘍細胞は大小不同なるも一般に大型で、円形、卵円形その他多形性を示し、原形質に富むものが多い。小型で円形の細胞も見られる。細胞の輪廓は概ね明確なるも時に不明瞭なものもある。原形質は中にエオジン嗜好性微細顆粒が瀰漫性に密在し、あるいは Sudan-III 染色でわずかに淡褐色に染まる微細顆粒を有するものもある。拡大した腺腔状排列部内には排列が乱れ退行性変性に傾いた少数の腫瘍細胞およびエオジン嗜好性凝固物質が存在する。大型細胞の核はクロマチンに乏しく、時に泡状あるいは微細網状を呈し1~2個の核小体を有する。小型円形細胞の核はクロマチンに富むものが多い。核は円形、卵円形なるも時に Atypie が強く、巨核、2核乃至多核なことがあり、hyperchromatisch で不規則な形を呈しているものもある。腫瘍細胞が退行性変性に陥り石灰沈着を惹起し層状体様構造を示すものもある。また所々に出血、壊死を認める。腫瘍周辺部では組織間隙内腫瘍栓塞像に接した。

以上本腫瘍の組織像は Christopherson の Alveolar Soft-Part Sarcoma, Smetana の malignant Tumor of nonchromaffin Paraganglia, Randall の命名した non-chromaffin Paraganglioma に良く一致し、股部血管周囲軟部組織内 Paraganglion より発生したものと考えられた。

本患者は後に再発を来し福島医大大里内科に入院、1952 年 12 月 11 日死亡（腫瘍別出後 436 日目）、北村教授により剖検せられた。剖検的に血行性転移を骨右大腿骨、左顳頂骨、脳左顳頂葉、左側脳室、脳底部軟脳膜、両肺各葉および右側肺門部淋巴腺、脾、膵等に起した。

76. Malherbe-Chenantaïs 腫瘍について

福永正一、所 安夫、村田孝之（東京大学医学部病理、東京医科大学病理）

On the Malherbe-Chenantaïs Tumor

SHOICHI FUKUMIZU, YASUO TOKORO, TAKAYUKI MURATA,

Malherbe-Chenantaïs の記載に初まるかの Calcifying Epithelioma は、名称提案者による皮脂腺由来説が 60 年間に幾変遷を経過して、あるいは基底細胞腫の特異型 (Fink)、あるいは上皮性嚢胞と基底細胞腫の合の子 (Côté)、あるいは皮脂腺迷芽よりの分離腫 (Sutton and Sutton)、と様々に考察されついに、最近 (1940 年代) の Turhan-Krainer にいたって、毛髪原基細胞よりの成り立ちに一応落ちつき、その後の Highman-Ogden や Lever-Griesemer の賛意をうるにいたっている。毛髪原基細胞説が世の多くの賛同をえている現在にあっても、なお本腫瘍の組織発生には、少なからず不可思議なところが見受けられる。今なおミイラ化した上皮性の嚢胞と呼ぶ人もいる。以上は、Malherbe-Chenantaïs 腫瘍の組織発生に関する、むしろ教科書的な衆知の知見の一瞥にすぎない。それよりも、この型が機縁になって、われわれは、皮膚腫瘍の内の相互に関連を示す若干の腫瘍例えば胎生期胚芽層乃至上皮胚芽由来の毛髪上皮腫や基底細胞性上皮腫や汗腺腫や円柱腫や筋上皮腫等を、ていねいに再考する必要がある。思うに、毛髪上皮腫と Malherbe-Chenantaïs 腫瘍とは、成熟度のみによって区別される親縁深いものともいえるが、毛髪上皮腫がもともと基底細胞腫と像の中で共存したり一が他に動いたりしうのを思えば、Malherbe 型もおよそ本態論をもてあそばされても仕方がない。本腫瘍はしかし洵に個性にとんでいて診断は困難でない。Calcifying Epithelioma という表現がぴったりする場合もあれば degenerative cornifying Epithelioma の方が都合のよいこともある。今日の私共の例にはむしろ後者の方がぴったりする。

ここには貴重な私共の経験例を要約し、改めて別に本邦の少数報告例や外国文献例を手掛りに考按を進めたい。Malherbe 型ははなはだ稀なもので、所は、これが 2 回目である。要するに、これは Primitive Trichoepithelioma の Calcifying or cornifying degenerative form である。患者は 16 才の女性、腫瘍は右上腕外側皮下にあり、3-4 年の経過で米粒大より鵝卵大に増大、表面粗澀球形広基性、皮膚に癒着するも皮下には可動、自覚症状は終始なかった。肉眼的にはぼんやり観察すると何等突起所がない。上皮下深く位置し特に被膜なく、表面の上皮には異常を見ず、相当硬いが剖面では石灰化はあまり目立たない。やや乾燥した白垂の感じを散見せしめ、もちろん悪性腫とは程遠い。しかしそのつもりでみると何か異様で本腫瘍の特性は全てそろっているともしえよう。

組織像は面白い。被覆上皮と腫瘍との間には、巾広い真皮の多少浮腫性結合織がみられ、細胞浸潤は多くない。腫瘍は上皮と直接関係をもたぬ。

腫瘍の実質は、核色質にとむ小型円形核の充実した細胞巢によって形成され、この充実細胞集団がその後に進る過程に、いわばこの腫瘍の一切の特徴が求められる。毛髪としてはっきりしたものはない。

小型円形核細胞は割合乏しい不規則な輪郭の原形質をもち、その集団は細胞 Syncytium となる。細胞間橋はほとんど証明されずまた顆粒もない。およそこの集団の新しい時期から考えると、毛髪形成の原基、未熟な毛髪母地細胞の集団に比較される。この充実細胞巢は明瞭な蜂窩状構成を示し、それは、その後様々な変性または変態の過程を進る。まずこの胞巢の中に、個々の細胞の核崩壊または核融解にもとづく変態の病巣が生じこれが次第に融合する。一の充実細胞胞巢は、その周辺に生きた細胞充実部位をめぐらし、(1) 内部に向ってエオジン染濃の核に乏しい層さらにその内方に核崩壊を入れた無定形均質な層を保有することもあれば、(2) 内部に向って原形質の透明淡明化した核色質の減少した細胞の薄い層をめぐらし、さらにその内方にほとんど核を証明しない無定形均様なほとんどエオジンで染まらない広い層をもつ。(3) 時には周辺の充実細胞層がはなはだ菲薄となって、それは内方に直ちに核のない均一なやや無構造の広い領域に接する。(4) またしばしば、特に古くなったものでは、細胞胞巢の充実集団の感じがすっかりなくなり、単に、無定形無構造の無核の均一層のみが、間質に直結することとなる。かかる毛髪母地細胞集団の変態は、とりもおさず核細胞の異常な毛髪分化を暗示し、完全な角化細胞にいたりえないまま変性消失する細胞死骸の集りが、かの無定形均一な無核層となって現われるのである。この点、毛髪上皮腫や角質嚢胞と多少趣を異にするのであろう。あるいは不全毛髪分化に伴う変性の運命を担った毛髪上皮腫が、Malherbe 型といってもよい。或数の塩基性細胞は生きたこの実質細胞に他ならず、陰影細胞はここでいうその

変性過程または不全分化過程の実質細胞に他ならない。乏核無核均等域は、当然乍ら、異物性炎の惹起因子として申分なく、ために、それを取りまいて多数の異物巨細胞肉芽を招来する。もし生きた塩基性細胞がはっきりしないと、何か異物炎と間違えられる位である。間質の細胞反応は部位により強弱があり、巨細胞肉芽とともにあるいは広汎にあるいは限局的に細胞浸潤を示す。エオジン細胞は特に豊富ではない。石灰化はこの例では、余り著明ではなかった。

(文部省科学研究費による)

77. 腹膜仮性粘液腫の 1 剖検例、ならびにその 生化学的性状について

小島 瑞, 的場直矢, 箱守仙一郎, 大友夏男

(東北大学医学部病理学教室, 医化学教室, 黒川内科教室)

An Autopsy Case of Pseudomyxoma Peritonei, with Biochemical Examination of Gelatinous Substances Obtained from Tumor Tissues.

MIZU KOJIMA, NAOYA MATOBA, SEN-ICHIRO HAKOMORI
NATSUO OTOMO

臨末の事項。39 才の男性。31 才の時移動盲腸と診断された。昭和 28 年 7 月頃より漸次腹部が膨隆し始め、1 年後開腹手術により腹腔を満たす巨大な腫瘤の存在を認めたが全摘不能のため創を閉じた。その後さらに膨大してきたので昭和 29 年 10 月 4 日これを主訴として本学黒川内科に入院した。入院時腹囲は 96.5 cm で Azan 計 1800 mg を使用したが著効を見なかった。全身状態は終始比較的良好であったが、突然心臓衰弱を来し 10 月 27 日鬼籍に入った。臨床経過は約 1 年 4 カ月である。検査成績としては、「レ」線上胃、腸管とともに周囲からの圧迫を見る他著変なし。血液像は軽度の貧血を示すのみ。尿量 1300 cc, 比重 1024, 蛋白時に陽性。胃液総酸度 90, 遊離塩酸 60。肝機能は T.T.T. 1.0, 高田 (+), Cadmium (+), 昇汞反応 37 (卅)。腹腔液は血性で白色膠様浮游物多数を認め、比重 1019, Rivalta (+), 血漿蛋白 5.69 g/dl。M.C.R. (+)。

剖検所見：典型的な膠腹で、膠様物質を容れた無数の球状小囊胞よりなる巨大な腫瘍塊が、同性状小塊を混じた腹水 2100 cc を伴い、主として大網を支柱として腹腔に満ち、肝、胃、脾、脾等の間隙を埋めつくし、腸管特に廻盲部を厚く包囲している。肝の一部に侵蝕像を見る外は、これら諸臓器とは被膜により明瞭に境され、また他臓器への転移も認められなかった。

上記腫瘍中に埋没している虫垂は周囲と癒着し、内腔は頸部で閉鎖し、その部で強く屈曲して末端部は小指頭大癰痕性に肥厚していた。

組織学的所見：腫瘍組織は時に円形細胞浸潤を伴う結合組織に細分包被せられ、肝侵蝕部にあってもこれにより明瞭に境されている。稀に認められる骰子状乃至円柱状上皮細胞のほとんどが胚細胞状で、一部重層配列を示すが、著しい異型や核分割像は見られず、脱落変性細胞の印環状化はほとんど認められない。腫瘍塊のほとんどを占める膠様塊は Formalin 固定後 H-E 染色では Eosin にはぼ一様に淡染するのみであるが、Mucicarmin, Muchaematein, PAS 染色では束状乃至網状繊維として染め出され、中に多数の砂癭状小塊の形成を見る。また Toluidin 青染色では pH2.5 で Metachromasie を呈した。虫垂膨隆部の内壁は肉芽組織で蔽われ、その一部に上述腫瘍細胞と同性状の細胞群増生があり、多数腔内に脱落している。また拡張した内腔が虫垂末端部でこれを破り腫瘍組織に連絡している像を連続切片により確認したことから、本腫瘍発生の端緒を虫垂 Myxoglobulose の腹腔内放出に求めることができよう。

その他腎の Glomerulonephrose ならびに尿細管内好塩基性乃至 Mucicarmin 染色陽性円柱の存在、脾中心動脈を始め各部血管壁の硝子様肥厚乃至膨化、肝の細葉中心部に限局した高度の静血ならびに「グ」氏鞘部細胞浸潤等の所見は吸収膠様物質の障碍によるものと考えられ、また胃粘膜ならびに肺気管枝上皮の高度の粘液分泌像は本腫瘍の性格と関連して興味ある所見であると思われる。

生化学的検索：該腫瘍構成高分子成分、就中その含有糖蛋白質の性状につき生化学的検索を試みた。もっとも Formalin 固定後の材料でありまたかなりの蛋白部分がすでに変性に陥ったため、系統的分割の目的は充分には達し得なかったが、おおよそ 5 つの劃分に分けそれぞれを固定し得た。すなわち腫瘍乾燥材料 15 g 中 Fr. I (悉らくムコ多糖類劃分) 0.1g, Fr. II (Glucidamine 劃分) 0.9g, Fr. III (Itin 劃分) 0.4g, Fr. IV (蛋白劃分) 0.1g, Fr. V (変性蛋白および不溶性劃分) 10.5g である。主成分として考えられるのは Glucidamine 系ムコ蛋白であり、これにかなりの量の真性ムコ蛋白も含有されていると考えられる。組織切片において pH 2.5 で Toluidin 青に Metachromasie を呈した物質は濾紙泳動後の Metachromasie 試験の結果から Fr. III に由来すると思われる。Glucidamine 系の物質は泳動速度よりおそく、かつ紙上においても Metachromasie を示さない。また分割前の材料を直接濾紙泳動に附し、後 Hotchkiss-MacManus 法を適用したが、速度のおそい Glucidamine および中性多糖類の区分に反応が現れ、Itin の区分には反応は現れなかった。各劃分について Tiselius 装置による電気泳動測定、各種定性反応および水解後の糖 Paper-

chromatography の結果 (表参照) より, Fr. I は中性多糖類, Fr. II は Glucidamine, Fr. III は Itin 硫酸, Fr. IV は単純蛋白 (または糖蛋白より遊離したもの) と同定し得た。なお主成分をなす Glucidamine 系ムコ蛋白は, この場合 “Sialic acid” を有し, Warner のいう Sialo-protein に属すると考えられる。

		Fr I	Fr II	Fr III	Fr IV
電気泳動易動度 (cm ² /volts/sec) pH 7.8. Ion 強度 0.145, 0.8 mA		+1.4×10 ⁻⁸	+8.5×10 ⁻⁵	+18.5×10 ⁻⁶	+11.0×10 ⁻⁵
化学定性反応	Biuret 反応	±	+	±	+
	Molish 反応	+	+	+	+
	Neuberg-Saneyoshi 反応	±	±	+	+
	Dische 反応	±	—	+	—
	赤色 Bial 反応	+	+	±	±
	Kossel 反応	—	—	—	±
	尾崎直接法 鶴見間接法 反応	+	+	—	—
糖 1種 ハ イ ク ロ マ ト に よ る	Glucosamine	+	+	+	±
	Chondrosamine	+	+	—	—
	glucose	+	+	—	—
	galactose	±	+	—	—
	mannose	+	+	—	—
	hexuromic acid	±	—	+	—
	L. fucose	+	±	—	—
	その他 pentose	—	+	—	—

78. 腹腔内脂肪肉腫の 1 剖検例

吉 井 隆 博 (日本医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Liposarcoma in the Abdominal Cavity

TAKAHIRO YOSHII

臨床像: T. M. 21 歳, 1953—12 月深呼吸時左側腹部牽引痛まれ徐々に増強。1954—1 月転落腰部強打。その後少時の起立で左側腹部のしびれ感おこり起立不能となる。1 月中旬より腹方左側腹部重鈍痛現われ睡眠障害食欲不振。某病院で脾疾患は腎腫瘍を疑わる。13/II—1954 本学外科に入院後所見は左悸動部に小兒頭大凹凸不平硬鋭界状不動性非圧痛性腫瘍を認め上界 VI 肋骨高, 右界正中線より 2 横指右左界左側腹壁より膨出し, 下界膈上 1 横指, ために左肋骨弓は開き胸廓非対称的。なお下界部に雞卵大娘

腫瘍らしき物 1 個あり。その他は軽度貧血以外著変なし。尿蛋白痕跡, Urobilin 6X, Urobilinogen 4X の外に異常なし。26/II 開腹し腫瘍の 1 部および右卵巢を摘出。その後衰弱疼痛増強, 腫瘍増大し, 25/III 1954 食後嘔吐し気管内に食物が入って死亡。

剖検所見: (昭 29—33 号) (1) 胃背側の人頭 2 倍大 (35×20×15, 3.5 kg.) 不規則分葉状葡萄状表面滑沢剖面均等性灰白色乃至黄色やや半透明弾力性軟高度粘液性腫瘍形成し一部富血管性で出血壊死巣ありて, 横隔膜はⅡ肋間まで, 肝肋間まで, 胃は前方に, 腸管は臍高以下に圧排さる。(2) 別に胃下部より骨盤腔に達する同様の板状腫瘍形成 (30×18×10, 3kg)。一部正中線附近で腹膜と線維性に癒着す。(これは大網転移と思われる)。(3) 胃小彎漿膜表面に豌豆大 10 数個, 大彎漿膜内に手拳大 1 個転移形成し, 豌豆大・胡桃大 4 個は粘膜面に露出す。その他腸間膜・全腸管・骨盤臓器・胆嚢漿膜面および肝下面・骨盤腹膜・横隔膜・脾・脾表面の粟粒大〜手拳大・葡萄状無数転移。(4) 左腎上極部の手拳大転移 (両者の境界比較的明瞭)。左副腎消失。右腎門附近表面の豌豆大転移 2〜3 個。(5) 両肺鬱血および一部圧迫性無気肺。右上中葉間小豆大リンパ腺 2 個乾酪化。(6) 肝圧迫性萎縮ことに左葉の高度菲薄化。(7) 胃腸管萎縮。(8) 手術による右卵巢欠損。(9) 両腎實質潤濁。(10) 脾軽度萎縮。

組織像: 文中略字。T は腫瘍。C は細胞。TC は腫瘍細胞。紡 C は不正紡錘形細胞。F は脂肪。FC は脂肪細胞。M は粘液。GF は Gitterfaser。大体組織で中数の小血管網間に多数の TC が粗開状に散在または密在しやや多 C 性に見える。線維は一般に細く少く TC 間に混在状だが一部ではやや多い。しかし胞巣状区画は不明。充出血を伴う小壊死巣が一部にある。M 染色では一様に淡赤染するのみで濃染部はほとんどない。TC 配列はやや粗また密で相当異なるが, 諸部の像を大体次の如く大別する。(a) **粗部** 中変粗開状の中等大 紡 C が網状に接続し線維は少い。(b) **多 C 部** は 紡 C 密在し細線維やや多い最未分化状部で, T 表在部にやや広く他部では小限局性にでるがこの像は多くない。この部が粗開すると (a) 像になる。(c) **F 部** は TC 分化が進んで大小の FC になった部で (a) 内に大小 FC 出現が多くは集合または散在する。線維は一般に少く胞巣区画は明らかでない。(d) **M 部** は粗開強く中数の小血管網間に淡赤架状物・細線維様物があり C 混在は少い。(a) の粗開がはなはだ強くまた壊死状と思う。これらの像はいたるところに移行を示し T いずれも同一種の組織なることはわかる。像の範囲は (a), (c) が最も広く (d) これに次ぎ (b) は最も狭い。TC の形は種々だが (イ) 紡 C 形, (ロ) FC 形にする。(イ) は大体中等大不正紡錘形で C 界やや不明, 核は鈍紡錘形染質中量で仁はなく分割像は極少い。(a), (b) 部の C は大抵この形で (b) 部ではやや小さい。F 保有少くまた小滴状で一般に無 F が多く最未分化状である。この C から (ロ) の FC への移行像はいたところにある。(ロ) は大中小種々, 小形は短紡錘・不正卵円形,

大形(往々甚大形)は大体円形で大抵 F の中・大滴を有し FC 形を明視できる。核は比較的大きな不正円形・卵形で染質中量, 仁は不明, 2 核(往々 3 核)もあるが染色や形の不同性は余り強くない。

考按と結論: 上記の像からこの T の FC 性は明らかでその未分化像多く多形性もやや強いので Liposarcoma といってよい。しかし悪度は強くなく腹膜面散在のみで他部への転移はない(むしろ Lipoblastoma かと思うが一般には肉腫名が多い)。M 様部もあるがこれは F 肉腫の強い粗開部に過ぎぬから Liposarcoma myxomatodes というべきであろう。結局この例は 21 才の女の腹腔内を充たす巨大 T で恐らく腸間膜根部辺に原発し腹膜面に広汎散種を示すが血行・リンパ行転移はない。組織は未分化 FC から FC への分化過程の種々の C 形とその粗密種々の配列からやや多形的だが FC 性は明らかで Liposarcoma (あるいは Lipo-sarcoma myxomatodes) といってよい。

79. 廻腸に原発せる血管肉腫の一剖検例

大星章一, 櫻庭 司, 青木一夫 (青森県立中央病院, 臨床病理部)

An Autopsy Case of Primary Hemangiosarcoma in the Ileum.

SHOICHI OBOSHI, TSUKASA SAKURABA, KAZUO AOKI

血管腫の悪性型は一般には稀なものとされており, しかも腸管に発生したものは極めて報告に乏しい。最近われわれの経験した廻腸原発の血管肉腫の一例について報告する。

臨床的事項: 40 才の婦人。約 10 カ月前からの右上腹部痛, 貧血, テール様便, 全身衰弱を主訴として, 昭和 28 年 9 月 17 日本院内科入院。入院時所見; 著しく衰弱し貧血高度。脈博頻, 小。心濁音界左方拡大, 肺動脈瓣口および心尖部に収縮期雑音聴取。上腹部は膨隆し, 肝は剣状突起下 7 横指, 右乳腺肋弓下 4 横指触知, 表面不整, 硬変増加して腫瘍様。足背に浮腫著明。体温 39°C。赤沈 1 時間値 18mm。尿; 糖(-), 蛋白(-), ウロビリノゲン(+)。糞便; テール様, 血液反応(卅)。血液像; 赤血球数 112 万, 血色素量 24%, 白血球数 6800, 好酸球 0%, 桿状核 5.0%, 分節核 83.0%, 淋巴细胞 8.0%, 単球 4.0%。

入院後経過: 第 8 病日突然劇甚なる腹痛を訴え, 苦悶状を呈して虚脱状態に陥り腹壁緊張を認め, 翌日には腹部に波動を証明し, 翌々日から黄疸が出現した。第 17 病日に再び同様の発作を起して死亡した。臨牀的には消化管腫瘍の穿孔が疑われた。即日剖検。

剖検所見: (1) 廻盲部より 120 cm 上方の廻腸粘膜面に径 5 cm の出血壊死性潰瘍性腫

瘍を形成し、潰瘍底部において径 0.5 cm の穿孔があり、腸内容を腹腔内にもらしている。

(2) 該腫瘍の肝、肺、胆嚢壁への豌豆大から 鶯卵大におよぶ転移形成、および腸間膜、肝門部淋巴節転移 (拇指頭大) (3) 出血性胸腹水 (4) 1 個の小指頭大胆嚢内胆石 (5) 心肥大 (6) 肺水腫 (7) 穿通性十二指腸潰瘍 (8) 貧血 (9) 黄疸。腫瘍は原発、転移ともに暗赤色で硬度は比較的軟かく壊死性。

組織学的所見： 廻腸の原発腫瘍は粘膜下より筋層におよび、ほとんど大部分出血性壊死に陥り一部に強い好中球浸潤を認め、ことに穿孔部附近に著明である。肝は高度の脂肪変性に陥り、胆汁色素沈着が見られ、グリソン氏鞘に軽度の淋巴球浸潤を認めた。転移腫瘍は広汎な出血性壊死に陥っており、転移巣附近の門脈枝に腫瘍細胞栓塞を認めた。肺における転移巣も同様出血壊死に陥っており、肺泡内出血が著明である。胆嚢転移は漿膜面に見られ粘膜層には達していない。転移淋巴節はほとんど大部分出血性壊死に陥っておりほとんど腫瘍組織を認めない。腫瘍の組織像は原発、転移ともにほとんど同一の像を示しているので一括して記載する。腫瘍細胞は大小不同、原形質は好塩基性、核は円形乃至楕円形、色質に富み核仁不明瞭。多数の有糸分割像を認める。組織学的に最も特徴的なものは腫瘍細胞の血管形成性格であって、腫瘍細胞が原形質突起をもって相互に連絡して小管腔を形成する傾向が見られ、一部ではかなり大きな管腔を作ってその壁を腫瘍細胞が構成し中に血液を容れている。また腫瘍細胞が内皮細胞様に一列に配列して細管を形成してあたかも肉芽組織における毛細血管芽のような構造を示す像も認められ、しばしば管壁が破綻して周囲組織に出血を認める。このような血管形成像の他に、腫瘍細胞が多数密集して細網様組織に原形質突起で連絡し、疎開して細隙を形成する傾向を示しているが血管腫とは明瞭に認め難い部分もある。しかし鍍銀染色標本では銀線維が著明に増加して血管構造を示す輪管像が多数明瞭に認められる。肺転移巣において肋膜に接する部分では腫瘍細胞が肋膜面に重層して増殖し、肋膜内皮腫様であるが、やはり管腔形成傾向がわずかに認められる。巨細胞は多数認められ多核のものが多く種々の形態を示し、しばしば管腔内に存するものが見られる。この多核巨細胞と腫瘍細胞の血管形成像の間には密接な移行が認められ、巨細胞の胞体内に管腔様構造を有するものもある。

以上の所見から本腫瘍は廻腸粘膜下組織に原発した血管肉腫と考えられ、その組織学的特徴は、腫瘍細胞の血管形成能と、それに附随して起る高度の出血性壊死であり、巨細胞は腫瘍細胞の血管形成の **abortive Form** と考えるべきものと思われる。血管肉腫は一般には比較的稀なものとされているが、わが国では最近木村(哲)教授の詳細な研究によって決して稀なものではなく、下肢に発生することが多く、腫瘍細胞の血管形成像、鍍銀染色における輪管像、出血性壊死等を特徴としている。竹村(昭 28) は廻盲部および各臓器に多発した血管芽腫の一例

を報告しているが、その組織学的所見においてわれわれの症例とよく一致している。氏の報告においては各臓器に見られた腫瘍形成が転移であるか多中心性発生であるか議論されているが、われわれの症例では疑もなく廻腸腫瘍からの転移と思われる。

80. 肋膜に原発し、肺結核と合併し、内皮腫に酷似した、多形細胞肉腫の一剖検例

吉川 敦士 (新潟大学医学部病理学教室)

Polymorphous Cell Sarcoma Resembling Mesothelioma of the Pleura with Complication of Pulmonary Tuberculosis.

ATSUSHI YOSHIKAWA

肋膜に原発する内皮腫 (Mesotheliom) は稀有であり、また、その存在についても、現在なお、種々問題のある腫瘍である。Hansemann (1896) は、12,000 剖検例中、一例も発見できず、Fischer (1931) は、今までの文献中信頼性のあるものは 85 例であるとし、Hochberg (1951) は、集蒐した剖検材料 60,042 例中、43 例 (0.07%) を挙げているに過ぎない。

以下肋膜に原発したと思われる腫瘍で、細胞学的に内皮腫様構造を示した多形細胞肉腫が、肺結核と合併した一例を報告する。

宇治某、男、44 才、家族歴、既往歴、ともに特記すべきことはない。

現症、1948 (43 才) 1 月、咳嗽発作あり、左胸上葉部の肺腫瘍と診断された。当時すでに後頭部に大人手掌大の硬結があった。X 線深部治療の結果、症状は消退したが、同年 9 月、39°C~40°C の弛張熱あり、両側空洞性肺結核症と診断された。漸次左胸腔に血性の滲出液蓄溜し始め、翌 1949 年 1 月、結核性脳膜炎の症状を呈するにいたり、1 月 12 日鬼籍に入った。胸腔を開くと、左側胸腔上葉部は全面的に強固に癒着し、下葉部に約 4500cc の膿性滲溜液を認める。ことに肺尖肋膜は高度に肥厚し、(約 0.3~0.5cm) 中に鶏卵大の腫瘍結節が存在する。その肋膜直下の肺実質内にも、連続性に胡桃大の腫瘍転移巣が侵入し、肺腫瘍と肺組織との境界は不鮮明である。その腫瘍の位置は、上界は鎖骨下動脈、後側は大動脈弓と胸膈後壁、下界は第 II 肋骨の高さで、内側は気管、食道と接しているが、癒着は認められない。この腫瘍と接して、鶏卵大の不規則な壁の薄い空洞があり、誘導気管枝として、肺尖下枝を空洞まで追求できる。下葉における他の腫瘍巣は、左側気管枝内側に胡桃大の結節状を呈し、その気管枝壁を破壊している像を見る。その他左肺全般には種々の結核性病巣が散在している。右胸腔

は、全般的に肋膜癒着は線維索性軽度で、容易に剝離できる。右肺の腫瘍転移巣は、上葉後下外側の肋膜直下に、小指頭大の小数の結節として認められるのみである。その他はすべて種々の結核性病巣が散在している。胸部リンパ節には、小指頭大～鶏卵大の腫瘍の転移巣ならびに結節性的変化を認める。組織学的所見：腫瘍組織はすべて同様の所見を呈し、紡錘形、円形、あるいは多形の、大小種々の肉腫細胞が混在し、格子状線維は腫瘍細胞と密接し、腫瘍細胞による管腔形成が著明である。中には、管腔中に剝離した腫瘍細胞を、内包する像も見られる。また、結核性乾酪化巣が腫瘍組織と密接していて、腫瘍組織内へ結核性病変の侵入が考えられる。下葉主気管枝内側部の腫瘍組織は、一部外方より気管枝壁を破壊し、気管枝粘膜内に侵入している像を見るが、気管枝粘膜自身の腫瘍化は何等証明できない。結核性病変は、両肺とも、上葉部は空洞性乾酪化、下葉は細葉性、増殖性の血行撒布巣を主体とした種々の結核病巣が混在している。また、化学療法を何等施行していないにもかかわらず、腫瘍組織に接した小円形結核巣が線維化、乃至硝子化している点は興味深い。その他、①後頭部腫瘍転移巣は中心部が相当に線維化し、X線照射の影響が見られる。②肝、腎、脾に腫瘍の小転移巣があり、また、肝、腎、脾に細葉性増殖性の粟粒結節の血行性転移を認める。③頭蓋底軟脳膜はやや肥厚し、所々に粟粒結節を認める。④その他の臓器には著変はない。

以上、いわゆる肋膜内皮腫の組織像は複雑であり、その病理発生に関し、現在なお定説を見ない。Ribbert (1909), Robertson (1924) Anderson (1933) 等は、従来の原発性肋膜内皮腫の大多数は気管枝癌の転移であると主張し、Robertson は肋膜に原発する腫瘍はすべて肉腫であると考え、Anderson は、肺実質内腫瘍巣の発見できない場合に限り、原発性肋膜腫瘍の存在を認めている。Willis (1948) は内皮腫自体を否定し、漿膜内皮細胞の特異性は位置的なものであり、胎生学的にすべて間葉性組織より発生することを根拠にして、その悪性腫瘍は、すべて肉腫に編入すべきであるとしている。木村 (1948) は、肺癌、肝癌、乳癌等より、従来の内皮腫の概念に酷似する組織像を見出し得ることより、組織像のみによって肋膜内皮腫の診断を附けることの不確実性を論じている。

本症例においては、肋膜は高度に肥厚し、腫瘍組織の肺内転移も著しく少なく、紡錘形、円形、あるいは多形の肉腫細胞が管腔を形成し、格子状線維と腫瘍細胞の関係は密接であること等、極めて内皮腫に似た構造を示している。以上の如き組織像は、肺癌には従来全然見られないものであり、本例は肋膜に原発した管内皮肉腫と考えたい。また、肺結核症は腫瘍と無関係に発生したと思われるが、腫瘍組織に接している小円形結核巣が、何等の化学療法を施行していないにもかかわらず、線維性、乃至硝子化している所見を観察し得た。

81. 胃滑平筋肉腫の 2 剖検例

笹野伸昭, 木下与一, 的場直矢, 大友喜佐雄, 小坂安知

(東北大学医学部病理黒川内科)

Two Autopsy Cases of Gastric Leiomyosarcoma

NOBUAKI SASANO, YOICHI KINOSHITA, NAOYA MATOBA,
KISAO OTOMO, YASUTOMO KOSAKA

胃の間葉性腫瘍は癌腫に比し稀なものではあるが、滑平筋腫やその肉腫は、淋巴細網組織由来の腫瘍とともに、その代表的なものとして重要な意義を有する。ここに報告するものは最近経験した滑平筋肉腫の 2 剖検例である。

第 1 例。25 才男。1953 年 3 月頃から心窩部痛、食慾不振を訴えていたが、6 月の当科外来のレ線検査では胃炎の像を示した。その後発熱、下痢あるいは咳嗽等により医治をうけていた。1954 年に入り右季肋部重圧感および疼痛を訴え、医治も無効であり、肝腫瘍または肝膿瘍の疑いにより当内科に送られ、2 月 12 日入院。当時肝腫脹と貧血および白血球増多を認め、右胸腔よりは血性濁濁穿刺液を得た。胃液は強い低酸症を示し、レ線検査により胃体部に陰影欠損を認めた。後に胸腔穿刺液より腫瘍細胞を認め、入院 2 カ月で 4 月 14 日死亡。臨床診断：胃癌および肝臓転移。剖検所見：胃底部の大部分を占め、噴門より後壁、さらに大彎にかけ手拳倍大の軟い腫瘍が半球状に膨隆している。中央部に噴火口状の崩壊を認め、一部後面に向い一指を通ずる穿孔がある。剖面胡桃大におよぶ多数の灰白色結節からなり、その間に寒天様粘液性組織が介在する。肝臓にも手拳大にいたる結節状転移巣が多数みられる。性状は全く同様で、大きなものはしばしば中心に壊死を伴う。組織学的所見を参照しての主な剖検所見を列記すると。1) 胃底部より後壁、大彎にかけての手拳倍大の筋肉腫。壊疽性崩壊と深い潰瘍を伴う。2) 該腫瘍の横隔膜、肝左葉、左副腎および後腹膜組織への癒着。3) 肝臓多発性転移(手拳大まで)。4) 両側副腎ことに左副腎の腫瘍による圧迫萎縮ならびに転移形成。5) 胃腫瘍潰瘍部(後壁)の十二指腸大穿孔ならびにそれによる網膜囊蓄膿症(内容膿汁約 150cc)。6) 肉腫性腹膜炎、黄色透明腹水潴溜(約 1500cc)。7) 両肺の高度鬱血、軽度水腫および代償性気腫。以下省略。組織学的所見：胃腫瘍は極めて多彩で部位により著しく趣を異にする。すなわち細長い桿状の核をもった線維束が密に走りまた交錯して滑平筋腫の趣をよく保つ部。それが粗鬆化し核の形も不規則となり、しばしば星芒状の細胞を混え、大型核も出現する粘液肉腫様の部。紡錘形の膨れた胞体と楕円形核をもついわゆる Myocytin 様の細胞が列をなして密に交錯するところ。また形も大きさも不規則な濃染核をもった円形の腫瘍細胞

胞が密に配列し、しばしば巨細胞を混え多形細胞肉腫の像を呈する部等である。これらのものの間には移行がみられる。いずれの部にあっても V-G 染色で赤染する膠原線維に乏しいが、好銀線維はよく発達し、しばしば腫瘍細胞をとり囲み、あるいは基質内に密にからみ合う。肝転移巣では粘液肉腫あるいは多形細胞肉腫の像を示すものが多い。副腎に浸潤するものは概して円形の腫瘍細胞で、滑平筋由来の特徴に乏しい。

第 2 例。21 才男。1953 年 5 月頃から咳を訴え治療を受けていたが、6 月急に呼吸困難を来し気管切開をうけた。喉頭の浮腫性腫脹があり、軽快と増悪を繰返した。11 月 27 日東北大耳鼻科入院。当時喉頭ことに左声帯の炎性腫瘍と上咽頭潰瘍をみ、1954 年 1 月には左頸下腺腫脹を加えた。これからは一進一退の後漸次寛解に向い 8 月にはほとんど消褪した。他方 3 月頃からは弛張熱を加え、抗生物質による治療を行った。5 月突然吐血があり、7 月より腹痛、下痢および浮腫を来した。10 月には高度の腹水、尿量減少を来し、11 月 9 日死亡。主要剖検所見：1) 胃底部を中心とする巨大な腫瘍（滑平筋肉腫）。著しい潰瘍性崩壊と一部壊疽性変化とを伴う。幽門前庭部における同様な腫瘍。多数の貨幣大乃至小児手掌大潰瘍を伴う。腫瘍の蔓延による高度胃拡張。2) 横隔膜左側および左肺下葉内側下面における腫瘍の連続的蔓延。3) 左喉頭前庭部炎性腫脹。浮腫と部分的潰瘍を伴った壊疽性萎縮。4) 左肺全葉および右肺上葉における細葉性結節性乃至細葉性浸出性結核症。5) 腸結核症。一部穿孔を伴える带状潰瘍および多数の壊疽性潰瘍。6) 結核性腹膜炎。無数の結核結節の撒布ならびに腹水潴溜 (1420cc)。7) 乾酪性淋巴節結核（腸間膜、腹膜後部、肝門部、肺門部等）。8) 汎発性粟粒結核症（肝、脾、両肺、左腎）。9) 左浸出性線維索性肋膜炎（滲出液約 1460cc）。右胸水（約 350cc）。以下省略。組織学的所見：どこも同じような所見を呈し、第 1 例の如き変異はない。すなわち極めて濃染する大小不同の核をもった円形の細胞が密にみられ、多形性が強い。しかし前述のいわゆる Myocytin の形の腫瘍細胞が多少ともみられ、紡錘形あるいは星芒状の原形質突起が長く伸びて互いに相連る。長目の核が密に走るところ、あるいは比較的核の少いところでは膠原線維が比較的多い。しかし一般に好銀線維に富み、しばしば腫瘍細胞を囲繞する。壊疽性潰瘍に近い部では結核性病変によって修蝕せられ、ラ氏巨細胞をみる。転移巣も同様な組織像を示し、肺表面から腫瘍組織が実質内に侵入する。

82. 左腎に原発した滑平筋肉腫の 1 剖検例

小林 尚 (諏訪赤十字病院)

An Autopsy Case of Leiomyosarcoma, Developed in the Left Kidney TAKASHI KOBAYASHI

滑平筋肉腫は比較的稀であり、余が経験せる如き巨大なる腎滑平筋肉腫の報告は極めて稀なものに属するのでここに報告する。

63 才、女、職業農業。(解剖番号 12) 臨床経過：昭和 29 年 6 月初旬より胃部膨満感と下痢を訴え、悪心、嘔吐なし。7 月初めに心窩部に腫瘤を触れた。腫瘤は左肋弓下に小児頭大の腫瘍として触れ、レントゲン消化器写真撮影ならびに透視所見により胃と関係ない腫瘍にして、レントゲン下行性腎盂撮影により左側腎盂欠損を認めたが、血尿はない。治療として対症療法を実施したが、漸次全身衰弱を来とし、腹水貯溜、心衰弱加わり、8 月 18 日死亡。臨床診断：グラウィッツ氏腫瘍。

腫瘍の肉眼的所見ならびに腹腔概観：遺族の希望により腹腔のみを剖検した。左肋弓下に、臍下 6cm 正中線を超えて右方 10cm に亘り、腹腔内を占居する巨大なる腫瘍を認める。該腫瘍は後腹膜下に存在し、重さ 4750g、大きさ、25cm×16cm×8cm。表面は被膜に包まれて、概ね平滑にして周囲との癒着はほとんど認められず、色は灰白黄褐色、一部赤褐色にして、大きく上下の二塊に分けられるが、その境界は明瞭でない。表面に数個の小隆起を認める。硬度は弾力性章、剖面は平坦、充実性にして灰白黄褐色の部と赤褐色の部とが結節状に交錯する。含血量は比較的乏しい。腫瘍内に肉眼的に腎実質と考えられる部を認めないが、腎盂は囊腫状に拡大し、その周囲に顕微鏡的にわずかに腎組織が残存するのみである。左側輸尿管の存在は明らかでない。右腎はやや腫大する他特別なる所見を認めない。後腹膜に淋巴節の腫大を認めず、両側腸腰筋に著変を認めない。横隔膜は著しく挙上し、腸管は主として右側腹、骨盤腔内へ押付けられている。腸管相互の癒着はない。多量の淡黄色、漿液性の腹水を認める。肝、脾、骨盤諸臓器に著変を認めない。その他全身皮下浮腫著明、羸瘦著しい。

腫瘍の顕微鏡的所見：組織学的に腫瘍細胞は多形性に富み、(1) 不整円形乃至紡錘形腫瘍細胞、巨細胞が混在する部分、(2) 非常に長く伸展した細胞が束状をなして種々の方向に走る部分、(3) 一部においては間質結合組織の膠原化が著明であり、また (4) 毛細血管形成像を示す部分も認められる。

(1) の部分における腫瘍細胞は、主として筋芽細胞を思わせるもので、異型性が強く、核の

大小不同も著明であり、核の形および核質量も種々である。やや大きな淡明な核には一個の核仁を有するものもある。細胞質はエオジンで淡染し、中に微細顆粒状の PAS 陽性物質を含むものもある。(2) の部分においては豊富な結合組織束間に細長い腫瘍細胞が認められる。これらの細長い腫瘍細胞は、前者に比較して、やや分化した滑平筋線維と見做されるものである。これらの腫瘍細胞は比較的異型性も少く、楕円形乃至紡錘形の核を有し、核仁は明瞭でない。さらに毛細血管形成の見られるところの (4) の部分においては、間質結合組織は幾分疎であるが、ここにもまた円形乃至楕円形の筋芽細胞を認める。腫瘍細胞は染色上、ヘマトキシリン・エオジン染色でエオジンに淡染し、Van Gieson 染色で黄染し、Mallory 染色で赤染し、Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリンでは中に縦走せる筋原線維と思われるものを認めるものがあるが、明らかな横紋を有するものを認めない。

元来筋芽細胞腫は比較的混合腫瘍的性格の強いものであると La Manna, Capell らが述べているが、本例においても毛細管の形成等の部分があり、かなり混合腫瘍的性格が強いが、本腫瘍の主体を成すものは筋芽細胞およびやや滑平筋線維へ分化した腫瘍細胞であるところから、滑平筋肉腫と考える。後腹膜下に見られる滑平筋腫および筋芽細胞腫は稀なものであり、Golden および Stout の 8 例の報告がある (1941)。また腎被膜下にはしばしば小さな滑平筋腫を見ることができることより本例もかくの如きものよりの発生が考えられるが、これらの点に関しては明らかでない。

83. 大腿骨々折を惹起しかつ極めて広範な転移を來した 悪性黒色腫の 1 剖検例

門前徹夫、内藤普夫 (広大病理・県立広島病院研究検査科)

An Autopsy Case of Generalized Malignant Melanoma with Femoral Fracture

TETSUO MONZEN, FUMIO NAITO

I. 臨床事項：73 才の男。昭和 20 年 2 月頃、右第 IV～V 趾間皮下に小指頭大の腫瘤を形成し、一部は自潰して表面黒色の潰瘍を形成した。痛の疑にて両趾を切断さる。該部には色素母斑の既存は認められていない。昭和 28 年 9 月、右股淋巴節は手掌大に腫大し、摘出を受け黒色肉腫と診断さる。約 1 月後手術痕痕部は腫脹し一部自潰す。昭和 29 年 2 月下旬本院入院。入院時には体格中等度、栄養不良、皮膚は一般に乾燥、心、肺に著変を認めない。大腿手術創には隆起した黒色、軟の易出血性肉芽様腫瘤を認め、右股および鼠蹊部淋巴節は小指

頭大～雞卵大に多数腫大し、右下肢には浮腫を認める。左股および鼠蹊部リンパ節も大豆大～小指頭大に少数腫大し、左右股関節部に自圧痛があり、入院2週間後には腫瘍直下の大腿骨は転移竈のために骨折し、爾後漸次全身状態は悪化し、3月17日に死亡した。

II: 1. 右第IV～第V趾間に原発した悪性黒色腫、2. 広範なる転移竈形成(股一、鼠蹊部一、総腸骨動脈窩一、大動脈側一、肝門部一、腓頭部一、肺門部一、縦隔竈一、鎖骨窩一、リンパ節；右大腿骨；左右坐骨；第II～Xの胸椎；肋骨；肋間筋；心嚢外膜；横隔膜；胸腔内壁(播種性)；左副腎；肝；肺；脳軟膜；脊髓硬膜) 3. 転移に基因する右大腿骨々々骨折 4. 軽度の全身羸瘦貧血 5. 鼠蹊部リンパ節腫大に基因する右下肢の浮腫 6. 臓器萎縮[心筋褐色萎縮、肝萎縮(900g)、脾萎縮(40g)、脳萎縮(1200g) 甲状腺萎縮] 7. 右湿性肋膜炎 8. 軽度の動脈硬化症 9. 第IV、第V趾切断後の状態

栄養のはなはだ衰えた男性屍で、右股リンパ節部位には $8.0 \times 5.0 \times 1.0$ cmの皮膚面より隆起した比較的軟い腫瘍を認め、表面は黒色、不良肉芽組織で蔽われ、剖面も黒色を呈し小豆大の出血竈散在する。しかして該腫瘍直下部の大腿骨々々質および骨髓は完全に腫瘍組織にて置換されている。股および鼠蹊部リンパ節は黒色を帯び小指頭大～雞卵大にして集塊状をなし、皮膚とは固く癒着し、かつ恥骨結合面～坐骨の骨質をも犯し一部骨髓に達している。総腸骨動脈窩、腹部～胸部大動脈側リンパ節は小指頭大～雞卵大に累々と腫大し、前縦隔竈、肺門部、腓頭部および肝門部等の体腔リンパ節も大豆大～拇指頭大に腫大し、剖面は黒色を呈している。また肋間筋、横隔膜、胸腔内壁、心嚢外膜、脳軟膜、脊髓硬膜、肝、肺等には大豆大～拇指頭大の黒色結節を散在性にあるいは播種性に認める。

III. 組織学的所見：腫瘍細胞の性状は生前摘出材料および剖検時のそれにおいてもほぼ同様で、概ね楕円形～紡錘形～多角形の大型のことが多い。胞巣状構造を示す部位もあるが、多くは彌蔓性に種々なる方向に配列する。核は卵円形のものが多く、色質は中等量で、核小体は2～3個を有し比較的明瞭である。細胞質内および間質内には微細顆粒状乃至小滴状のDopa反応陽性顆粒を豊富に認める。腫瘍細胞の多型像および核分割像、壊死も著明である。骨折部位においては骨質は全く腫瘍組織で置換され、該部の骨髓においても骨梁および骨髓性細胞は認められず腫瘍細胞の高度の増殖を認める。鍍銀染色により窺うに腫瘍組織の一部においては好銀線維が格子状網に配列し、明らかな胞巣状構造網を形成しない。なお髄鞘染色において腫瘍組織内に少量の神経要素がみられる。

考按：従来悪性黒色腫の発生についてはWillis(1948)は上皮説すなわち過誤腫たる色素母斑の悪性化を主張し、Allen(1953)もJunctional nevus, Compound nevusより悪性黒色腫の発生を認めている。これに対しMasson(1951)等は神経説すなわち上皮における神経末

梢装置, (Merkel, Ranvier, Meisner の触小体) から発生することを述べ Ewing (1940), Moore (1951) 等が賛成している。本例は原発巣と思われる切断された右第 IV, 第 V 趾間の腫瘍の検索の腫瘍のの検索が行われていないので, 積極的な根拠はないが, 既往歴において該部位には色素母斑は認められなく, かつ腫瘤が皮下より隆起して黒色の潰瘍を形成したところあるいは組織学的に腫瘍組織内に神経要素の所見より考えると, Masson らの提唱した触小体よりの発生の可能性が想像される。なお転移瘤形成は初期には主として淋巴行性に末期に血行性に転移したものと思われる。また大腿骨々折は該部の骨質が腫瘍実質で置換されているところから自然骨折を惹起したものと思われる。なお本例は原発巣の摘出後所属淋巴節転移巣発見には約 7 年の期間を要しており, 本腫瘍の外科的侵襲後の経過観察には特に長期間のそれを要することを思わしめるものである。

84. 関節滑液膜肉腫の 2 例

田 中 昇, 陳 維 嘉

Two Cases of Synovial Sarcoma

NOBORU TANAKA, WI-CHA CHEN

(Department of Pathology, Japanese Red Cross Central Hospital, and
Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental College)

In contrast to the large series reported abroad recorded cases of synovial sarcomas in the Japanese literature are remarkably scanty. According to Oota, Aoki and Tanaka (1954) who reported three, they found only 6 previously described. The following two surgical cases present a typical and characteristic feature of synovial sarcoma. Both occurred in the thigh without apparent relation with preformed synovial structures.

Case I: S. K., a 34 year-old male, was admitted to the Japanese Red Cross Central Hospital, Tokyo, because of a tender subcutaneous tumor of the right thigh above the popliteal fossa. It had been present for 5 months and had progressively increased in size until the dimension twice as large as a man's fist was reached. There was an episode of contusion on the exact site about 10 years prior to the admission. The tumor was excised uneventfully, but within about 4 months recurrent mass appeared along the operative scar (August 1954). This was irradiated and reacted fairly well. Chest X-ray was negative at that time, but recent examination revealed multiple lung metastases (March 1955).

Findings on the surgical material: It consisted of one of two of over fist

sized tumors with attached surrounding fascia and muscle tissue. The other portion of the tumor was not available for examination. The elastic soft spherical tumor mass with partial encapsulation, measured $10 \times 8.5 \times 6.5$ cm. On cutting, the tumor consisted of lobulated gray-white mass, with yellowish-brown areas of hemorrhage and several small spherical cysts or slit-like structures with occasional papillary projections of the lining.

Microscopic examination: Many sections of different parts of the tumor show similar features. Everywhere the tumor is made up of elements of two distinct histologic patterns, intimately mixing with each other: one is epithelium-like cuboid element showing adeno-tubular structures and the other highly spindle elements composing the stroma for the former. The entire impression is a carcinosarcoma, composed of an adenocarcinoma and fibrosarcoma. The cuboid cells lining the irregular lumina frequently form papillary tufts projecting into the spaces. A few solid cell nests are also observed. The spindle cells are slender and, when transversally cut, resemble lymphocytes. Interrelation between the two elements is very intimate on high power observation. Although in some areas a distinct argyrophilic structures simulating basement membrane are fairly well demonstrable beneath the epithelium-like arrangement transitions between the spindle and epithelium-like elements are commonly observed. Mucicarmine and PAS positive materials are distinctly demonstrable within the spaces and cytoplasmas of the lining cells. In some areas there are pseudoxanthomatous granulomas in association with degeneration of the tumor elements.

Case II: E. K., a 22 year-old female, first noticed a tumor of the right inner thigh up near the inguinal region at the age of 17, which was excised. Local recurrences occurred successively at the age of 19 and 20, and readily removed. Histologic examination of these tumors was never done. She appeared at the Japanese Red Cross Central Hospital with a pigeon's egg sized recurrent tumor of two months duration. It appeared beneath the operative scar and rapidly enlarged. The tumor mass was immediately removed and the patient left the hospital uneventfully after a postoperative radiation therapy.

Findings on operative material: An about hen's egg sized fragile tumor without apparent encapsulation was freshly examined. Cut surfaces revealed gray-white tumor parenchyma enclosing many irregular slit-like spaces with papillary projection into the lumina.

Microscopic examination: Fundamental structure of mixed pattern closely resembles that of the first case. Predominance of villo-papillary structures is conspicuous. Cuboid cells are arranged mainly in single layer covering the spindle celled fibrous stroma, which in combination build up delicate villous structures filling out the slit-like spaces. Tubulo-alveolar pattern is very scarce in contrast

to the first case. PAS and mucicarmine positive material was detectable in the cytoplasm of the pseudoepithelial cells and in the spaces.

Comment: The particularly impressive feature of pseudoglandular or papillotubular pattern with positive mucicarminophilic substance in both of the present cases is essentially consistent with the classical type of synovial sarcoma. 5 out of 8 synovial sarcomas reported in the Japanese literature, one of 2 cases by Yatsuyanagi and Tagami (1942), one by Nakagawa (1952), two cases by Tamura (1952 and 1954) and one of 3 by Oota, Aoki and Tanaka (1954), represented this typical histologic pattern. In the German literature over ten of this kind of tumors have been reported under miscellaneous designation of "Synoviales Sarko-endotheliom" by Prym, Wegelin, etc. or "Endotheliom der Synovia" by Bertini before 1937. Reports from the U. S. and Britain contain many large series.

According to Haagensen and Stout, a synovial sarcoma is not commonly derived from normal lining cells of joints, bursas or tendon sheaths. They emphasized origination of this kind of tumor at sites far removed from physiologically pre-existent synovial structures. In the clinical history of our first case, origination of the tumor exactly at the site of previous traumatization appears to deserve special consideration. Also localization of the second tumor appear to have no direct relation with preformed synovial structures.

Key and Wolcott experimentally followed transition of mesenchymal component to a synovial-lined epithelium-like structure after synovectomy in animals. Vaubel, and Murray, Stout and Pogogeff also observed this fact by tissue-culture of synovial elements. Thus the epithelium-like components of these tumors have been evidenced to be derivatives of mesenchyme.

Summary: Two surgical materials of synovial sarcoma of the thigh with the typical mixed pattern are reported. One occurred in a male of 34, and the other in female of 22. Both of them suggested extraarticular origin.

85. Recklinghausen 氏病に合併し肺肝に転移を來 した結腸肉腫の一部検例

小宅 洋, 百井一郎 (新潟大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Colon Sarcoma Associated with Lung-liver Metastases and Recklinghausen's Neurofibromatosis. YO OYAKE, ICHIRO MOMOI

われわれは Recklinghausen 氏病 (以下レ氏病) に結腸肉腫が合併し, しかも濃厚な遺伝

的負荷の見られた一症例を経験したが、本症例はレ氏病の種々の現象型についても、はたまた神経腫の悪性化の問題についても示唆するところが多いので、ここに報告して少しく検討してみたい。

症例 桑○ヤス。56 才女。臨床的事項： 家族歴としては 9 人の子女を生み、その中 5 人は夭死し、生存中の 4 人にレ氏病の徴候がある。特に長男には百数十個の皮下腫瘍があり、長男の 4 人ある男子は幼少であるが、末子には色素性母斑が出ている。既往歴としては 30 才の頃から皮下腫瘍が出現してきたという。現病歴では昭和 26 年 6 月頃より食思不振、腹痛および血便があり、8 月某外科医に腹部腫瘤を発見され、開腹に際して下行結腸部に小鶏卵大の腫瘍が認められ、これを含めて 10cm の結腸部が切除された。腫瘍は組織検査により肉腫と診断された。患者はその後小康を得ていたが、翌年初頭より腹水が出現し、さらに上腹部に多数の腫瘤が触知せられるようになり、末期には黄疸も加って衰弱の末 3 月 24 日死亡した。

剖検的事項： 剖検所見ならびに診断 1) 下行結腸の端々吻合手術瘢痕 (肉腫の原発巣)。2) 肝臓の腫脹 (3900g) および多数の鶏卵大までの一部軟化した肉腫転移 3) 肺臓各葉の多数の豌豆大までの肉腫転移 5) 空腸始部の個の雀卵大の漿膜下肉腫転移多数の超拇指頭大までの皮下神経線維腫 6) 食道下端および胃噴門部の 5 個の豌豆大までの粘膜下層筋腫 7) 胃粘膜の多数の米粒大までの糜爛を伴う白色斑 8) 小腸粘膜の多数の米粒大までのホリープ 9) 結腸特に上行結腸の十数個の爪甲大までの粘膜下層板状増殖 10) 虫垂の線維筋神経性肥厚および内腔閉塞 11) 右頭頂葉の 1 個の豌豆大の髄膜腫 (脳脊髄神経に 神経鞘腫はない) (2) 皮膚および内臓特に肝臓の黄疸 13) 腹腔および胸腔の部分的線維性癒着および血性液溜溜 14) 豌豆大の色素胆石胆嚢内に 2 個、総輸胆管内に 1 個 15) 脾臓の萎縮 16) 腎臓の梗塞瘢痕 17) 心臓の褐色萎縮 (170g) 18) 中等度の大動脈粥状硬化症 19) 子宮率中 20) 副腎皮質の脂質減少 21) 甲状腺の萎縮および数個の腺腫結節 22) 左右中硬膜動脈による頭蓋骨溝の異常な深化 23) 全身の削瘦 (身長 139cm, 体重 32.8kg)。

組織所見の主要なものを附加する。1) 結腸の腫瘍は断面では扇状をなして内腔に突出しており、扇の要は固有筋層にある。異型化の少いところは紡錘形細胞肉腫の像で、いわゆる神経元性肉腫に似ないこともない。胞体はむしろ蒼白であるが、Feyrter (以下フ氏) のチオニン酒石酸封入標本で紅染はない。好銀線維はかなり密に入っているが膠原線維は少い。Bodian および Holmes 標本では腫瘍内に神経線維を見ない。しかし全般的に見て紡錘形細胞肉腫のところは割に小部分で、大部分は巨細胞を混えた多形細胞肉腫の像を呈している。腫瘍の周囲では好中および好酸白血球の浸潤が強く、Meissner 叢は肥大しているが、Auerbach 叢はむしろ萎縮している。2) 3) 4) は専ら多形細胞肉腫の像を呈している。5)—11) は大体レ氏病

の Stigmata と見做しうるのであろう。5) は定型的な像で、一部には触小体を模倣した類臓器性構造もみられる。6) 膠原線維は少く太陽像は著明でないが、胞体はエオジンに強く染まり、フ氏封入標本で紅染を呈しないから、フ氏の紡錘形(細胞)神経腫ではない。7) 8) 9) 肉眼的に種々の形態をしているが、組織学的にはほぼ同様の像を呈し、粘膜下層乃至固有層に好中および好酸白血球が浸潤しており、神経叢、結合組織および筋組織が肥大している (フ氏の Polypöse und plattenförmige neurogene Gewächse)。10) 以上の変化の外に小動脈の中膜に肥厚および上皮様修飾が見られる (フ氏の Vaskuläre Neurofibromatose)。11) 砂粒体が多く psammomatous type に属する。

考按 レ氏病の出現が家族的に累積することは G. Hoekstra (Virchow's Archiv 237) の家系図蒐集にも窺える。しかもレ氏病が比較的稀な疾患であってみれば、その発症に遺伝が或程度関与することは疑いない。しかし乍らレ氏病の発症は普通年長になって起ること等よりみても、外因の影響を無視することはできない。

本例では遺伝的素質と何かの慢性刺激とが相俟ってフ氏の polypöse und plattenförmige neurogene Gewächse を多発せしめ、恐らくその母地の上に結腸肉腫が発生したものであろう。しかし乍らフ氏の新生物は結合、筋および神経組織の複合体であり、そのいずれの成分が肉腫化したかという問題には答えることができない。(小さな結節状腫瘍乃至蔓状神経腫においては、それらの組織由来を神経叢乃至終末網に求めることも或程度可能であろう) 従ってこの結腸肉腫を神経元性肉腫と呼称することにためらいを感じざるを得ない。蓋し一般的な問題としても Ewing の示唆によって導入された神経元性肉腫なる概念が余りにも安易に使用されているからである。

文献: F. Feyrter, Über Neurome usw. Wien (1948).

86. 所謂“Giant Sarcoma”の1剖検例

木村隆吉 (東京厚生年金病院臨床病理検査科)

An Autopsy Case of the So-called “Giant Sarcoma” in the Right Pleural Cavity. RYUKICHI KIMURA

文中略字: T は腫瘍, C は細胞, TC は腫瘍細胞, Gf は Gitterfaser, GS は Giant Sarcoma.

肋膜部原発 T は少い、臨床的意義ある者は (a) 広汎性のいわゆる内皮腫 (あるいは Mesothelioma) と (b) 限局性の大きな T いわゆる G.S. だが (a) は肺癌散播を考へる人も少くない。G.S. は稀だが最近石川榮世氏の報告がある (癌 45 巻 286)。石川氏例は線維芽性 G.S. であった、本例は G.S. では稀な未分

化状の多形細胞肉腫像である。

臨床像：T.O. 49 才男，1954 年 3 月腰痛，4 月右腕右下肢神経痛，咳嗽，7 月背痛，8 月右腕浮腫と前胸部の静脈怒張，9 月 X 線像で胸腔 T. と診断，貧血，衰弱加わり 10 月 12 日死亡。

主な剖検像 (S. 14)：1. 右肺上葉後側に小限局性密着した後面 1 部は肋膜と軽い線維性ニ着，前面と両側大部分は遊離状に右胸腔上 3/4 を充たす大きな不正形 T (19×14×6 cm)，周囲とは鋭界状で右肺上葉，中葉 1 部を後外方に強く圧迫し左方は縦隔膜，気管，食道，心臓等を左方に圧出状，2. 胸腔貯液なく両肺，胸腺，胸腔内リンパ腺に T 変化なし 3. 他臓器 T 変化なし 4. 胃小彎部不正形浅在性潰瘍部と周囲リンパ腺 T 変化なし。5. 全身やや強い貧血と諸臓器萎縮状。

腫瘍部肉眼像：人頭大面の T が肺前面を被い右肺上葉は見えず，T の下右隅に中葉一部下方に下葉が見える，左方は縦隔膜，気管，心臓をやや圧排するが T 界鋭利で浸潤はない，後面では上葉内方に超手拳大 T が見られその右後下方に強く圧迫された右肺上半部があり中，下葉はよくわかる，右側方から肺門にかけての切面でも上葉部に大塊，肺門部に鳩卵大 T 塊があるが前面では連結している，指頭～手拳大位の T 塊が融合した不正厚板状塊である，表面はやや厚い線維膜で完全に包まれ周囲は明界，露出部は滑沢，肺上葉後内面大部と中葉上面一部と軽い線維性ニ着があるが肺 T 界は明，また T 上端で約 2 cm 直径面に肋膜と線維性にニ着するが T 界は判然，ただ上葉上部の後面圧迫強きところで (肺厚 5 mm 位) 約 2 cm 位の長さにいたり肺 T 界が不明になるが T 浸潤は 1～2 mm 位にすぎぬ，この部が最強の密着部で恐らくこのところから発生した T は上葉を後右方に圧排して前内方に増大したと思う，切面は灰白色やや硬く不完全な線維性粗大区画はあるが間質線維の発育は弱い，著明なニ死出血巣はない。左右肺，気管支，肺門と縦隔膜リンパ腺異常なし，他臓器 T 変化なし。

組織像：被膜は普通の線維組織で実質部と鋭界し，被膜下の間質索はやや多いが深在部では中数の小血管周囲に極少量にある，胞巣像はなく TC はやや粗に配列し間質小血管と混在して富 C 状均等に見える (類組織性 T 像)，TC は一般に中等大不正形で形質少く淡赤染脆弱状，周界もやや不明，核は比較的大きくまた大小不同が相当強いが一般に中等大円形橢円形，染質中量のものが多い，しかし一部には巨核やや多くまた濃染核も出て核多形像の強いところもある，仁は大形核に 1 カ往々 2 カあるが中形核には少い，所々に TC 粗開が強く C の粗網状配置像がある，また 1 小部には不正小空隙を囲んで不正円形方形 C が 1 列にならびわゆる内皮あるいは Mesothel 様の像があるがその C 形は深在 C とほぼ同じで腔面露出による位置的影響で少し変形したものと思う，所々に小壊死巣ありその一部は小出血を伴うが一般に出血は殆無，Gf 脂肪糖原はない，円形細胞浸潤も殆無，像も銀線維は一般に少く胞巣状包囲や基礎膜形成像はない，粗網状部で断片状銀線維が C と接着する像は細網組織に良く似る，肺上葉の密着部では TC が肋膜内にあるが肺胞内には極く浅く少数にあるのみで深部にはなく肺胞部からの T 発生像はない。

訂 正 (Corrigendum)

癌 "GANN" Vol. 46, Nos. 2, 3 September 1955, Page 259, 87. を次の如く訂正します.

(キリトリ)

87. 著明な脳神経症状を呈した非白血性骨髓性
白血病の一部検例

小 島 国 次 (福島医大病理)

An Autopsy Case of Aleucemic Myeloic Leucemia with
Striking Cranial Nerve Symptoms.

KUNIJU KOJIMA

考按： この T の原発部は他臓器に T 像がないから胸腔とした，また胸腔内リンパ腺，縦隔膜，胸腺および肺にも T 像はないから肋膜部と考える，しかし肋膜面一部は T と軽いユ着はあるが広汎な T 化はなくまたいわゆる内皮腫像はない，右上葉上部の限局性密着部に T が見られるのみ，恐らく T はこのところから発生して胸腔内に遊離状に増大した者でその他の肋膜ユ着部は T 増大に伴う続発的ユ着と思う，この像から肋膜部原発の限局性 T いわゆる G.S. とした，また，この T が相当大きく組織像も未分化状なのに転移のないことも従来の G.S. 記述に一致する，もちろん G.S. は通俗名で非上皮性を意味するのみ，従来記載の G.S. は線維肉腫が最も多いがその他の像もある，本例は未分化状で形態分化も明らかでなく核多形性も一部に相当強くまず多形細胞肉腫として良い，肋膜部のどの組織からかの判定はむつかしく肋膜下織視 (Boyd) もあれば判定不能説 (Liebow) もある，この例の組織像は胎児肺間質のメセンヒームに似ておりその C 形が乱れた者らしく思われるのみで確証はない。

結論： 49 才男の右胸腔の約 3/4 を充たし肺上葉後側に小限局性密着しその他の大部分は遊離状一部続発性ユ着を示す T があり，密着部以外は完全な線維性包囲を示した。肋膜部原発 T で他臓器に T 変化はない，組織像は未分化状で多形細胞肉腫像なるが他部への転移はない，従来記載の肋膜原発性限局性 T いわゆる G.S. と認めた。

87. 著明な脳神経症状を呈した淋巴性細網肉腫症の一剖検例

小島 国次 (福島医大病理)

Acute Myeloid Leucemia

An Autopsy Case of Lymphatic Reticulosarcomatosis with Striking Cranial Nerve Symptoms.

KUNII KOJIMA

生前著明な各種脳神経の麻痺症状を示し解剖の結果總ての末梢脳神経，脳軟膜ならびに脳実質内血管周囲に著しい白血病的細胞浸潤を認めた非白血性骨髄性白血病の一例を報告する。患者は 10 才の男子で 1953 年 1 月上旬から全身倦怠と左頸部リンパ節の腫脹があり，2 月下旬から複視，左上眼瞼下垂，左眼球内側運動障害を起し 3 月上旬入院。入院時頭痛，悪心，嘔吐強く前記眼症状の外，右口角の下垂を認めた。その後右眼球運動も障害され，対光反射は消失し，両眼球は漸次突出して角膜潰瘍を生じ聴力も低下した。5 月中旬には両側上肢の運動も著しく障害され，時に失禁，排尿困難を訴えた。この頃には左鼠蹊ならびに左頸骨上リンパ節をふれ，左上腹部と下腹部に腫瘤を触知し，5 月末皮下出血が現われ，全経過 5 カ月で死亡した。なお血液所見は入院時赤血球 430 万，白血球 5200 で，桿状核白血球 10%，分葉核白血球 43%，

酸好性白血球 7%, 大淋巴球 9%, 小淋巴球 22%, 単核細胞 9% で、4 月末の所見は赤血球 427 万、白血球 6000 で、分葉核白血球が 83% を占め他は桿状核、酸好性白血球、淋巴球と 1% の単核細胞であった。

剖検所見： 頭蓋骨ならびに硬脳膜に異常なく、脳軟膜は一樣に混濁肥厚し、特に脳底部、小脳延髄槽に顕著である。この変化は検索しえた頸髓上方部まで認められた。特異なことは脳神経の所見で、程度の差はあれ総て著しく肥厚して比較的硬く、断面は灰白色髓様でことに左の動眼、三叉ならびに両側の顔面、聴神経等変化の強いものは手を触れると脳実質を離れたところではろっと折れてしまう。脳実質は軽度に腫脹するのみで異常なく、小脳では小脳脚部が両側とも多少軟く混濁している。また脳底では右椎骨動脈壁が著明に肥厚しているが、内腔に変化を認めなかった。淋巴節は腸間膜を初め後腹膜、頸部、縦隔竇、肺門等が胡桃大までに腫脹し、脾腫 (160 互) を見る他胸腺、扁桃腺、小腸、肺、肝、左腎、右副腎、睾丸等を一連の変化を見た。

組織学的所見： 身体のいずれの部分よりも頭蓋腔内の末梢神経の部が最も高度に変化を受け、ここでは腫瘍性細胞が神経の全巾を侵し、周囲の脳軟膜も完全に該細胞により置換されている。これに反し脳実質内の脳神経走向中には該細胞の浸潤はなく、従って両者の移行部で浸潤は劇然と停止している。末梢神経内の神経線維は浸潤細胞のためほとんど消失し、一部残存するものも軸索は短く切れ、紡錘形に膨隆しあるいは波状を呈し、髄鞘は著明な海綿状構造や髓球を形成している。また細胞浸潤の比較的軽いところでは細胞は神経線維乃至結合組織線維の間隙を列をなして浸潤している。これら浸潤細胞には核分裂像も少数見られ、これに混じて脂肪顆粒をとったシウワン氏鞘細胞乃至は結合織性細胞が認められ出血も少量存在する。なお右の迷走神経中には 200 位の脊髄神経節細胞の集団が認められた。脳軟膜でも高度の細胞浸潤があり、概して穹窿部に比し脳底部に強く、前頭部に比し後頭部に強く、脳溝は一般に強い。脳実質内血管周囲の脳軟膜にも夥しい細胞浸潤が見られ血管壁を外袂状に取囲み脳実質とは明瞭に境されている。またこの変化は白質の相当深部まで及んでいるが、脳実質には変化を認めない。ただ小脳脚部では一部実質中に腫瘍性細胞が浸潤し、その部の髓質にはあふれる許りの脂肪顆粒細胞が認められ、一部は顆粒層にも見られ脳軟化を暗示する像を示している。また右椎骨動脈を初め脳実質外血管周囲にも種々なる程度に細胞浸潤が見られた。以上の如き神経系の所見から最初 Bailey 等の perithelial sarcoma を考え、あるいは脳軟膜ならびに血管周囲の網内系組織の存在から一応網内腫症を考慮したが、些細に見ると浸潤細胞の多くは有顆粒性の細胞で、核形も異なり、ナゲー反応をこころみた所、中等度陽性の細胞が大半を占めていることを知った。その他の諸臓器の所見は通例の白血病と異ならないが、ただ淋巴節において被

膜や梁材の線維を疎開し白血病性細胞が列をなして浸潤し、梁材はために著しく厚さを増し、膠原線維がほとんど嗜銀性線維化している像と、髄索内血管周囲結合組織を同様疎開して層状の排列をとった所見が顕著であった。

考按：白血病に際し種々の神経症状を来すことは知られており、その出現頻度を日比野らは50%以上といい、沖中は白血病剖検例170例中44例(25.9%)に肉眼的に神経系病変を見たという。その中大部分は脳出血あるいは頭蓋骨骨膜下の結節性腫瘍の形態をとり、脳軟膜への浸潤は3例にすぎず脳軟化は1例にすぎない。また脳神経への浸潤を来した例は外国ではEisenlohrを初め少数報告されているが、沖中の170例中にはこれを見ず、その点本例は総ての末梢脳神経ならびに検索しえた第二頸神経まで高度の白血病性細胞浸潤を認めたことは特記すべきでありかつまた臨床症状の特異な1例として興味あるものである。

88. 胸腺腫瘍の3例

田代浩二 (東大医学部病理)

Three Autopsy Cases of Thymoma

KOUJI TASHIRO

重症筋無力症を伴った胸腺腫瘍1例にこれを伴わない胸腺腫瘍2例を併せて報告する。

第1例は56才の男性で臨床診断は進行性脊髄性筋萎縮症である。経過は約1年3カ月で、開口難渋、頭首の不安定をもって始り、約1年の緩解期後、眼瞼下垂、嚥下困難、発語障碍等の症状が急速に進展し、末期に始った頻回の呼吸困難の発作により死亡した例である。剖検所見では縦隔洞にほぼ手拳大の不規則な塊りを示す腫瘍を認める。すなわち前方は胸骨内面に、後方では気管前方に達し、甲状腺のやや下から始って、心嚢膜上半分におよんでいる。両肺上葉に連続性浸潤を示し、さらに心表面に数多の芽状の播種性転移を起している。遠隔転移は認めない。腫瘍は線維性の硬い部分と髄様の軟い部分から存し、断面では大体において白色乃至黄白色を呈し、一部には小さな出血巣も存し、一方はっきりした小葉構造を示す部分もある。表面は大部分は被包されている。

組織所見では網状に配列した上皮性細胞の間に小型の淋巴球様細胞がつまっており、またその中には遊離し変性に陥った上皮性細胞も所々にみられる。この構造は肺、心の腫瘍においても同様である。肺では気管枝の中に浸潤した像もみられる。嗜銀線維はこれらの構造の中ほとんどない。Hassall氏小体はどこにも存しない。以上の所見から本腫瘍は典型的な淋巴上皮腫と考えられる。肋間筋、頸筋を始め所々の筋肉に淋巴球浸潤がみられる。腎の間質にも所々

にごく軽度の淋巴球浸潤がみられる。副腎はやや萎縮性であるが、他の内分泌諸臓器には特記すべき変化は認められない。他の臓器では初期の輪状肝硬変症をみるほかには特別の変化は認められない。

次に他の2例について簡単に述べる。第2例は17才の男性で臨床診断は縦隔洞腫瘍である。経過は初発症状から約3週間で、心悸亢進と咳嗽が始まり、X線所見で縦隔洞腫瘍を疑われた。その後呼吸困難は増悪し間もなく死亡した。重症筋無力症は伴っていない。剖検所見では腫瘍は縦隔洞において胸骨の直下にあつてほぼ小児頭大で球状をなしている。甲状腺の直下から始まり、やや左方に軸をもち心嚢の上部から左方にかけて板状に浸潤している。後方では気管前方にいたり、心を逆漏斗状に包んでいる。表面は被包されている。剖面は灰白色で緻密な髄様の腫瘍で、一部には壊死に陥った部分および囊腫状になった部分もみられる。転移は心外膜、心筋、左肺上葉、心嚢、左静脈角、分岐部淋巴腺等にみられる。

組織学的には場所により多彩な像を呈する。すなわち淋巴球様細胞が多く、その間に上皮性細胞が所々にまばらにみられる部分、網状乃至柵状に配列した上皮性細胞の間に淋巴球様細胞が入り込んでいる部分が混在している。またごく一部では上皮性細胞が優勢で淋巴球様細胞のあまりみられないところもある。壊死に陥った部分もある。Hassall氏小体の形成を思わせる像も少数乍らみられる。

第3例は48才の男性で経過は約3ヵ月、咳、痰の症状で始まり、肺癌の診断を受け、X線照射を受けたがほとんど効果なく死亡した。やはり重症筋無力症は伴っていない。剖検所見では腫瘍は縦隔洞にあつて、過小児頭大で、広汎な拡りを示し、心嚢、心、食道、気管等を包埋したようになっている。腫瘍は灰白色を呈し、硬く一部では中心部が壊死性に軟化している。肝、脾をはじめ広汎な遠隔転移がみられる。

組織所見は腫瘍の大部分が多形性のかなり強い淋巴球様細胞からなっており、細胞分裂の像もかなりみられる。その間にごくまばらに上皮性細胞索がみられる。しかし一部では上皮性細胞に富み、Hassall氏小体の形成もみられ、また石灰沈着の像もみられる。

重症筋無力症において胸腺腫瘍をかなりしばしばみることは多くの研究者によって報告されてきたところであり、本症の約15~50%に胸腺腫瘍がみられるといっている。従つてこの事実は単なる偶然とみなすことはできない。しかし乍ら本症において、腫瘍にせよ、過形成にせよ、胸腺の異常の全くない場合も少なくなく、また胸腺腫瘍を外科的に切除しても必ずしも総ての場合に本症の好転をもたらし得ない点から考えると、両者の間に「簡単な」因果関係があるとは考えられない。重症筋無力症を伴う胸腺腫瘍と、伴わない腫瘍との間には組織学的に特別の差異はない。ただ伴う腫瘍の場合には淋巴球浸潤が共通した所見であるらしいと述べている

者もある。また筋肉にみられるリンパ球浸潤が筋肉の易疲労性にどのような役割を演ずるかも不明である。

以上重症筋無力症を伴った胸腺腫瘍 1 例を中心に、これを伴わない 2 例を簡単に報告した。

附 議

松井敬介：急性淋巴性白血病様の血液像を呈したいわゆる胸腺腫 5 剖検例を追加した。その結果これら症例はいずれも淋巴球様細胞が単に肉腫性に増殖しているのではなくて、正常胸腺組織ないし淋巴網状組織に類似を求めるところの類臓器性発育であり、淋巴肉腫症や慢性淋巴性白血病と類似性の濃厚な疾患であると思う。

太田邦夫：いわゆるリンパ球様細胞の起原について演者の意見をうかがいたい。私自身はリンパ球系統の細胞と考えている。私共の 10 例中には 1 例の Myasthenia gravis をふくみ、大多数 8 例は上皮性腫瘍である。

田代浩二：いわゆるリンパ球様細胞については、学者の間に種々の説があるが、私はこれをリンパ球とほぼ同じものと考えたい。なお Oberling の本細胞に対しての二元説は私の第 1 例の組織所見をみた場合、興味深く感じた。

89. 多発性骨髄腫の一剖検例

及川 清, 吉村 昇, 河合 清 (慈恵医大病院)

An Autopsy Case of Multiple Myeloma

KIYOSHI OIKAWA, NOBORU YOSHIMURA, KIYOSHI KAWAI

55才男子，家族歴において父不明脊髄疾患，母および兄は脳出血，姉子宮癌，弟胃癌にてそれぞれ死亡す。患者は昭和 27 年頃から疲労し易く，翌年 5 月頃から 38°C 位の発熱と胸部部に疼痛を覚え，9 月頃から全身浮腫蛋白尿あり腎症と診断さる。症状は一時軽快したが昭和 29 年 6 月胸痛再発し体動時に激しきため起立歩行等不可能となり入院す。この間ワ氏反応陰性，髄液検査変化なく四肢可動，触覚温覚正常，失禁なし。入院時血圧 120~70，レ線に脊椎骨，頭骨，肋骨，肩胛骨および骨盤等に多数の円形陰影を認め試験切除肋骨は骨髄腫像を示し，血中 Ca 正常，P 著増，アルカリ解糖酵素正常，Cl 増加，アミノ N 増加し，尿 Ca 正常，P 正常，Cl 著減，アミノ N 増加を知る。爾後漸次貧血強まり，左大腿骨骨折を生じ症状増悪し死亡した。血液像は貧血にして類形質細胞 0.5% を算す。尿中ベンスジョンス蛋白体は陰性である。

解剖的所見：主要なる者は全身主要骨に認められる多発性腫瘍とその発育による骨の変化である。すなわち頭骨は極めて容易に鋸断し得，内面は硬髄膜と所々強く癒着し灰白色柔軟なる腫瘍塊は小豆大，大豆大，指頭大，鳩卵大にて頭骨の所々を破壊充填しことに蝶形骨を中心とせるものは前中頭蓋窩の左半部を主とし一部右半部に亘り下方は硬口蓋の大半を破壊す。肋

骨は右第5および第6肋骨の骨軟骨連合部に近く腫瘍組織増殖による骨折を見、その他の肋骨においても種々の程度の腫瘍増殖とそれによる骨質脆弱を認める。脊椎骨もほとんど大部分脆弱となり腫瘍発育を思わしめことに第6、9胸椎、第2、3、腰椎の断面にては灰白色柔軟な腫瘍組織の存在と骨質破壊とを認める。左大腿骨大転子下約7cmの骨体部に腫瘍増殖と骨折を認め爾余の骨においても骨質の脆弱は腫瘍増殖を思わしめる。概括すると腫瘍組織は一般に灰白色柔軟同質性で壊死、出血等は認められない。骨組織以外には肉眼的には腫瘍転移は認められない。これら骨系統に認める変化とともに動脈硬変、真正萎縮腎、消化管仮性メラノーゼおよび高度の貧血等を認めた。組織学的所見。硬髄膜、頭蓋骨、第3および第5肋骨、大腿骨骨髓等に認められる腫瘍組織はほとんど同様な組織像を示している。すなわち腫瘍細胞はやや大小不同で一部においては形態も多少不同を示しておる。比較的染色質に乏しい網状をなす円形核がエオジンに比較的好染する原形質内にやや偏在するもの最も多く発現し、濃染する小円形核を有し原形質量比較の少い細胞を所々不平等に混在す。また硬髄膜に認められた腫瘍組織の一部は著明な大小不同像を示している、これら腫瘍細胞は一定の配列構造を示さず彌蔓性にして核分割認め難く、壊死は極めて少く極軽度の出血を一部に認める。これら腫瘍細胞はすべてウンナパツペンハイム氏染色陽性でオキシダーゼ反応は陰性であり、構造形態等から類形質細胞とするを妥当と考える。本細胞は肺間質一部、淋巴腺、胃壁、脾および腎間質一部に軽度発現を認める。かかる腫瘍組織の増殖により骨質はいずれも脆弱、菲薄となり穿孔あるいは骨折を来しかかる肋骨の一部においては骨再生を認めしむ。骨髓は線維性組織に置換せられた部分を所々に認めた、ことに第3および第5肋骨骨軟骨連合部において静止軟骨層には著変を認めないが軟骨細胞増殖層、胞状細胞層、予備石灰沈着層、原生および続生骨梁等全く消失し軟骨組織は直ちに線維組織化せる骨髓に直接せる像を示す部分あり、かつその一小部分において骨髓との間に薄層状あるいは限局性網膜状の新生骨の形成をみる。検索肋骨の骨軟骨連合部における化骨線3層の大部分消失と不完全な骨形成についてはさらに検索を進める考である。次に本例における興味ある所見は左右各葉において肺組織石灰沈着像である。すなわちその分布および程度に種々の相違あるも、主として肺胞壁において細顆粒状乃至不正塊状をなす石灰塩沈着し Kossa 氏法に黒変し弾力線維の離断あるいは消失を見る。肺胞壁以外は間質部に軽度沈着を認めるが血鉄素沈着はなく肺胞腔正常で前提となるべき変化を認めない。石灰沈着は副腎周囲および脾組織内小血管一部および腎細尿管の一小部分に認められるが大動脈硬変部その他には全然発現しない。その他の組織学的所見として脾肝に高度血鉄素沈着、腎細尿管一部に脂肪沈着等を見るが類澱粉変性は陰性である。

要之本例は約2カ年の臨床経過をもってほとんど全身骨系統に亘り発育した類形質細胞性の

多発性骨髄腫例で、局所骨質の脆弱、菲薄、穿孔および骨折を伴い、第3および第5肋骨の骨軟骨連合部化骨線大部分の消失、各肺葉に肺胞壁石灰沈着等の所見を示した興味深い症例である。

90. γ -骨髄腫 (γ -plasmocytoma) の一剖検例

小野貞二, 油川健吾 (新潟大学医学部病理)

An Autopsy Case of γ -Myeloma (γ -Plasmocytoma)

TEIJI ONO, KENGO ABURAKAWA

多発性骨髄腫が本邦で初めて報告されたのは 1915 年で、呉・立花および瀬尾氏の各 1 例である。その後今日まで 50 数例が記載されているが、外国では最初の記載以来すでに一世紀を経過し、その数も数百に達している。なお、診断法の進歩とともに近年増加の傾向にあるという。最近われわれは右上膊骨に初発し、経過 6 年の長きにおよんだ極めて稀有な多発性骨髄腫の 1 例を経験したので報告する。

症例： 32 才男。昭和 23 年 7 月重い物を持った際右肩部に疼痛があり、この運動痛はその後やや増悪した。翌年 3 月右手を火傷し急に引込めた時肘部に「ギクン」音とともに疼痛があり、以来右上・前膊に腫脹を来した。当時すでに右腋窩部に拇指頭大の腫瘤が存在した。X-線像で右上膊骨下部に約 10 cm の陰影欠損を認めここを切除した(組織学的にすでに形質細胞腫と診断されている)。術後経過は順調であったが、27 年 9 月全身倦怠感、右腋窩部腫瘍、右肘関節腫脹を訴えて 12 月再入院、該腋下部より豌豆大～拇指頭大の数個のリンパ節腫瘍を剔出しかつ右上膊を切断、28 年 2 月退院。当時肋骨・肺臓にも腫瘍の存在が指摘された。その後下肢の知覚・運動障碍および浮腫ならびに腹水が現れ、漸次悪液質に陥り 29 年 8 月 9 日死亡。尿中 Bence-Jones 蛋白体は陰性。血沈 49~75。血液像では赤血球 400~210 万、形質細胞 0~2%、幼弱白血球なし。骨髓像では細網細胞 0.4%、各種發育段階にある形質細胞 3%。血漿の電気泳動像で γ -Globulin の増加 (2.44 g/dl, 32.06%) を認める (総蛋白量 7.6 g/dl)。

剖検の事項、肉眼所見： 変化は主として脊椎骨・肋骨・骨盤・下顎骨・頭骨等の扁平骨々髄に見られる。肋骨は膨隆し拇指頭大～胡桃大にいたる腫瘍が数個ある。剖面は灰白色で硬く、周囲との境界は鮮明でない。外部への浸潤發育はない。その他の骨では小豆大～大豆大にいたる多数の境界明瞭な円形乃至卵円形灰白色腫瘍がある。骨殻を破って外部へ浸潤している像は見られない。脊椎では椎体間軟骨にも 2~3 の腫瘍がみられるが境界は左程明らかなでない。骨髓における腫瘍の硬度は区々であり、硬いのあればまた膠様で容易にえぐり取れるものもある。

る。下顎骨・頭骨は取出せなかったが、X-線像で明らかに数個の打抜き像 (punched out) を認めた。骨折の所見はどこにもない。頸部・傍気管・脾臓周囲のリンパ節が多数蚕豆大までに腫脹し、髄様を呈し比較的軟かく、また後腹膜リンパ節は中指頭大までの Paket を形成している。臓器は一般に貧血性で心外膜下・腎盂粘膜下・肋膜下には点状乃至斑状出血をみる。その他軽度の脾腫 (180 g)、肺水腫等を認める。

組織学的所見： 骨髓の腫瘍組織は一般に厚い骨梁で囲まれており、2~3個所で周囲の正常骨髓組織と交通している。従って腫瘍細胞は正常骨髓組織中に侵入しているが遠隔部位には認められず、大体病巣周囲に限られている。腫瘍細胞は彌蔓性、あるいは主として毛細血管を中心に円形、管状あるいは柵状に排列しており、または小結節状に集積している。これら腫瘍細胞集団の間隙には多くの静脈洞網が形成されている。以上の所見は特に鍍銀標本で明らかで、銀線維の増加も著明である。所々多少結合組織線維の混入像がみられる。以上が共通の所見であるが、部位により種々の修飾型が見られる。ことに肋骨における骨髓には恐らく X-線照射による間質反応ではないかと思われる線維性変化が著しく、それらの間に大体毛細血管を囲んで少数の腫瘍細胞がみられる。また上記細胞集団間の骨髓組織は膠様乃至水腫状を呈している所があるが、特に椎体骨腫瘍では大部分が同質性物質で置換されているものが認められ、これは大部分が類澱粉質よりなっている。各リンパ節はいずれも大きくなっているが、腫瘍細胞は後腹膜ならびに腸間膜リンパ節の濾胞周囲の髄索中に少数認められるのみである。しかし右腋窩リンパ節の試験的切片では極めて多数の腫瘍細胞の集団がみられる。その他脾臓肺臓に若干の腫瘍細胞の浸潤が認められる。腎臓では萎縮腎あるいは nephrohydrosis の如き所見はない。稀に糸球体係蹄の基底膜に軽度の脂肪変性をみるのみである。

さて、以上の腫瘍細胞は形態学的に形質細胞に極めて類似しており、いわゆる Marschalko 型のものから種々の移行型を示し、ほとんど細網細胞と思われるものまで見られる。原形質は Unna-Pappenheim 氏染色および小島氏変法で美麗な鮮紅色を呈し、Oxydase 反応陰性、無顆粒で空胞を有するものが多い、また Russell 氏小体、Weigert 染色陽性顆粒も稀に見ることができる。細胞の大きさは 20~25 μ で 2~3 核性のものもあり、時に核分割像がみられる。

総括： ①本例はわが教室における最初の形質細胞腫例である。②若年者である点および経過年数が極めて長い (6年、通常3年以内) 点から非常に珍しい。③大部分の腫瘍細胞は形質細胞またはこれと系統を同じくする細胞で、これが一種の悪性腫瘍様増殖を来したものと考えられる。なお本例は γ -Globulin の著明な増殖を示した γ -骨髓腫である。④類澱粉質は椎体骨腫瘍に数個所認められた以外沈着はない。

91. 胃粘膜癌について (症例報告)

鳥海 純, 朝倉 亨, 筒井一興 (慈恵医大病理)

On the Superficial Cancer of the Stomach. A Case Report.

JUN TORIUMI, TOHRU ASAKURA, KAZUOKI TSUTSUI

胃ポリープ先端, 潰瘍縁の初期癌乃至小さな粘膜癌については多数の報告があるが広範囲に亘る Superficial Spreading Type に関しては Konjetzny, Bertrand, Mallory, Ewing, Gutmann らの報告に過ぎなかったが Stout が 1942 年 49 年に計 31 例の報告を出し注目を集めている。本邦においては綾部, 熊谷らの数例に過ぎない。しかしそのいずれにも筋層に浸潤のあるもの, 悪性乃至良性潰瘍のあるもの。1 cm² 位の狭いもの等が含まれ本例の如くポリープ潰瘍なく粘膜および粘膜下組織にのみ限局し極めて広範囲にいたるものは数例に過ぎない。

臨床事項: 67 才。昭和 28 年夏から多飲食後悪心嘔吐を来すようになり昭和 29 年初頭より体重の減少が著しく, 当大学内科にて X 線検査の結果蠕動はかなり存在するも通過障碍があり幽門部狭窄の診断を受けた。食欲極めて良好疼痛なく潜血反応は強陽性。なお胃液中に多量の新鮮血を混じたので酸度測定は不能であった。一応幽門癌の疑いで 2 月部分的胃切除結腸後胃腸吻合術を施行。現在経過良好。手術時, 幽門附近にごく軽度の肥厚が感ぜられたのみで漿膜面異常なくリンパ節腫大, 腹水も認められなかった。

肉眼的所見: 切除胃大彎 19 cm, 小彎 10 cm。幽門に近く小彎を中心に後壁に偏した約 7×9 cm の不正楕円形の部の粘膜はわずかに小顆粒状乃至小結節状を呈するのみで概ね平滑状やや肥厚し一部に充血あり。病変周辺部のみやや硬く肥厚比較的強く軽度襞壁状で周囲の萎縮性粘膜部とは比較的明瞭に区別された。粘膜下結合組織には浮腫高度浸潤, 結合組織増生等認められず筋層に所見なく全く癌を想起せしめなかった。

組織学的所見: 切除胃全部を約 5 mm の間隔で Paraffin 包埋し一定の面を 6 μ 切片必要に応じ連続切片を作成現在までにその一部を観察した。

癌病巣の広さ: 癌組織は立体的には全部連続しており小彎上切除胃のほぼ中央に中心を有し小彎を短径とする後壁にやや分布の多い不正楕円形。幽門側において極めて細い带状に胃壁を一周す。面積約 58 cm² (Stout の最大 180 cm², 54 cm² を越えるもの稀)。幽門側尖端は幽門輪直前に達するもその他の部は 12 指腸との間にかんりの健康部を有す。噴門側では切除端と癌尖端との間は約 3 cm。癌周辺部は線維化を伴う Heterotopische Drüsenepithelwucherung, 筋板の新生増殖の存する高度の萎縮性肥大型胃炎像を呈す。特に癌に接する部においては極めて著しく盃細胞出現を伴う腸上皮化生高度にして胃腺全く消失す。幽門側にお

いては約 1 cm 噴門側においては約 2~2.5 cm 癌化部より離れた所より腸上皮化生のない部分が現われほぼそれに一致して胃腺も出現し始め末梢にいたるほど胃炎像も弱くなる。胃底腺は主細胞の減少著しく腺は主として傍細胞よりなる。

癌細胞の組織学的形態： 大体次の 2 つがある。(1) 比較的分化し小房性腺癌像を示し細胞形質は濃染し一見既存陰窩、腺管表面に増殖せる觀を呈す。このようないわゆる厳密な意味での *in situ* ともいうべき増殖形式がどの程度本例において存在しているかはなお検索完了せぬため確言できないが、癌浸潤粘膜が一見正常粘膜の如き外觀輪廓を呈すること。しばしば深部に存在する非癌腺管に内容滞留。管の途中での閉塞の見られないこと等はかかる形式の存在することを疑わしめる。(2) 異型度強く小管腔状、小充実性胞巣。個々の細胞粗開瀰満性増殖等を示し細胞の多型像。極性の喪失著明。浸潤性發育像明らかなもの。かかる組織像を示す部分では粘膜深部非癌腫腺腔に著しい内容の鬱滞。囊胞状拡張。壁破綻粘液様内容の流出等を見ること多く、管が表層で腫瘍組織で閉塞されていることを推定せしめる。癌組織の抔りを見るに一箇所粘膜下に淋巴管内と思われる癌細胞巣を認めまた一箇所に粘膜筋板を欠いている所および静脈内皮下に増殖突出せるをそれぞれ見出した以外すべて粘膜に限局しかつ粘膜最深部を残して表面に近い所を周囲へと拡大する傾向を認めしめる。癌部と正常部の境界は数箇所を検したがすべて浸潤性乃至圧排性増殖の像を見るのみである。粘膜内に存する癌細胞の増殖と既存腺管との関係を見ると。(1) 既存腺管の一部の圧迫管内増殖による閉塞。(2) 一小部分において周囲腺癌と連絡を示す管上皮の癌細胞による置換。(3) 管壁の一部に大きく癌組織露出し、該部上皮を押し上げ剝離消失せしめさらに周辺に腫瘍細胞が非癌上皮を置換しつつあるもの。(4) かかる境界部において癌細胞が管腔内へ突出増殖せるもの。(5) 周囲に未分化粘液分泌癌腫ありて管上皮がその部で変性壊死に落入れる像。等種々の像を認めしむる。癌組織自身の形態学的悪性度の諸指標を浸潤性のものに比較すると、正常異常核分裂像もかなり多数に見られる所ありて他型式増殖癌との間に大差ないといえる。本例において癌発生の単発性か多発性かの点については現在までの検索結果では、連続切片によって独立せる周囲に癌腫を認めない部の腺管の癌化、*in situ* の像は認めしめないが、小彎に沿った切片において 2・3 カ所に周囲癌組織とは明らかに区別し得る。腺腫の悪化像を認めたことは本例の小彎幽門側における多発性起原を想出せしめる。

結語： 広汎性の粘膜癌の稀なる一例を得たので組織学的に検索した所、萎縮性肥大型胃炎と癌との関係。多中心性発生。粘膜における癌の發育乃至浸潤形式につき 2・3 の知見を得たので報告する。(詳細は追って原著として発表の予定)

92. 原発性肝癌を思わせた胃癌肝転移の1剖検例

宗 謙治, 久保 融, 天野 勳 (岡山大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Hepatoma-like Secondary Hepatic Cancer from the Stomach.

CENJI SO, TORU KUBO, ISAO AMANO

一般に続発性腫瘍が原発性腫瘍より速かにまたより汎く蔓延増殖し、いろいろの意味において原発性腫瘍を凌駕してその腫瘍の主役を演ずるということはわれわれの往々にして経験するところであり、さして珍しいことではない。しかし原発巣がほとんど痕跡的にしてしかも広汎なる転移を形成するということは稀である。

われわれは臨床的に肝臓癌と診断され、剖検的に胃潰瘍の瘢痕としか思われないう程、原発巣が単純で極めて小さく、肝転移巣が広汎にして巨大なる特異な胃癌の肝転移例を報ずる。

症例 62 才の男性。臨床的事項：患者は死亡前約 6 カ月腹部の緊張感を自覚。死亡前約 1 カ月急に嘔気・溜飲が始まり腹部の膨満感および圧迫痛・下痢便を招来。死亡前約 12 日食欲不振著明となり、便は黒褐色タール様となるので死亡前 7 日本学山岡内科に入院、当時皮膚は亜黄疸色を呈し、腹囲 72 cm にして腹水があり、肝は下縁が臍高に達し表面凹凸不平にして圧痛がある。肝機能検査は全て陽性にして肝臓癌と診断し対症療法を施行。昭和 29 年 2 月 17 日死亡する。

病理解剖学的事項：骨格中等、栄養やや衰え、皮膚は中等度黄疸色を呈するも出血斑・浮腫等はない。腹部はかなり膨満し内に淡赤褐色血性液 400 cc を容れる。肝は著しく腫大し胃を左方に圧排する。大網は上方に巻退され、腹膜・胸膜はともに亜黄疸色を呈する。肝 (3490 g) は大小種々の肝表面に膨隆せる黄灰色の腫瘤が多発して凹凸不平となる。腫瘤の一部には中心壊死に基く癌臍窩が認められる。剖面において周囲組織との境界鋭利なる腫瘤結節が肝臓の大部分を占居し、肝組織はそれらの間にわずかに残存するに過ぎない。組織的にこの腫瘤は細胞巣が一般に比較的明瞭なるも円形・類円形・假子形または不正形の胞体に乏しい大小種々なる実質細胞が不規則塊状に配列する単純癌性の未熟な上皮性の腫瘍である。その核も大小不同、類円形にして、核小体は認められないものが多く、多数の核分裂が散見される。間質は毛細血管を伴った比較的豊富な不規則に分岐する結合織よりなる。その分岐の末梢は実質内に不規則に侵入して実質細胞と密接している部位もある。かかる腫瘍は一部浸潤性に増殖して組織破壊性が著しく、肝細胞は圧迫萎縮・潤濁腫脹・水泡変性等種々なる退行性病変を呈するもの多く、胆色素の沈着および胆栓形成も著しいが、肝硬変なく、肝細胞の反応性増殖も認められない。

肝内胆管は拡張しているものが多いが、上皮の増殖は認められない。胆嚢は萎縮性である。胃は黒褐色タール様液を多量に容れ、粘膜面に4個の潰瘍がある。その中小彎側に存する3個の潰瘍はそれぞれ底に凝血を附着し壁の肥厚が著明でなく急性胃潰瘍である。大彎側幽門に近く生じた他の1個は大きい $2 \times 2.5 \text{ cm}$ にして壁がやや肥厚せる円形の浅い陳旧性の潰瘍にして、組織的には癌細胞が主に潰瘍底にボリーブ状に増殖せる癌性潰瘍であった。これは穀子形・類円形・一部円柱状を呈する大小不同の実質細胞が一部腺腫状に増殖する腺細胞癌にして、概ね圧排性に増殖し、粘膜下組織にとどまり筋層に達するものがない。この潰瘍底部の粘膜下静脈の一部に腫瘍細胞栓塞が認められる。なお注目すべきはこの潰瘍に隣接する粘膜上皮が一部腺腫状に増殖して粘膜筋層を破って粘膜下に達する他、粘膜上皮の層状配列の乱れ、細胞境界の不明瞭、過染不正形核・異型核分裂等が出現して前癌性病変と看做し得る所見に遭遇したことである。膵頭部リンパ腺は2個小指頭大に腫大し、癌の転移がかなり著しい。その他の剖検の事項は直接本論に関係がないので省略する。

総括並びに考按： 胃と肝との両者に癌腫が併存する症例においては ① 原発性胃癌が肝に転移した場合、② 原発性肝癌が胃に転移した場合、③ 両者がともに原発性である場合の三つの可能性がある。本例において胃癌は極めて小さい浅い潰瘍の底部に癌細胞がボリーブ状に増殖せる腺細胞癌にして、この潰瘍に隣接する粘膜上皮の癌性化と相まって明らかに原発性胃癌である。他方肝癌は大小種々球状の結節が広汎に多発し、実質細胞が単純癌性の未熟な上皮性の腫瘍にして、原発性が続発性が容易に速断することが許されない。しかし胃と肝との癌は組織学上その趣を異にしているが部位によりてははなはだ類似せるばかりでなく、胃癌直下の粘膜下静脈に腫瘍細胞栓塞が実証されているので、両者が各々別々に重複して発生したものとするよりは血行を介して移行したものとする方が妥当である。すなわち極めて緩慢に経過していた比較的分化度の高い原発性胃癌が癌芽により血行中に入り門脈を経由して肝転移を起し、発育の場を換えたことを契期として退形成的となり悪性度を増して急激なる発育をとげたものと解される。このように本例は原発巣がほとんど痕跡的にして肝転移巣が広汎にして巨大なる極めて特異な胃癌の例である。

93. 十才男児に発生した肺臓癌の1剖検例

中川定明、大森武士 (倉敷中央病院研究室)

An Autopsy Case of Carcinoma of the Lung in a 10-Year-old Male
SADAAKI NAKAGAWA, TEKESHI OMORI

十才以下の若年者に発生した肺癌の報告は大森・野口・甲斐によると (癌 44, 226) 外国文献で

11 例，本邦文献では大森等の他に知らない。ここに報告する剖検例は大森等のそれに次ぐもので，単に年令的に稀なだけでなく，剖検時の所見で肺癆と思われたにかかわらず当初の組織学的検査では極めて肉腫の疑いが濃厚であったことがいささか珍しい例である。

〔臨床事項〕： 1953 年 7 月 4 日小学校の集団検診で異常の胸部陰影を発見され 7 月 7 日当院 X 科を受診して縦隔洞肉腫と診断された。爾後 1954 年 2 月までに全量 4950 r の X 線深部治療を受けたが，その頃から咳嗽を訴えるようになった。3 月に入り X 検査により右肺野全般に濃い陰影を見，気管は著明に右方に牽引され心臓は左方に圧されていた。食道は正常位で腫瘍による圧迫を認めず，一方心電図にも異常がなかった。3 月 8 日頃から徐々に右膝関節部の疼痛が始まり 20 日頃から大腿骨々端に近く腫脹を見，骨転移が考えられた。またその頃から左の眼球突出が現れてきてこれも頭蓋骨転移によるものと思われた。はなはだしい疼痛の裡に症状悪化し 4 月 13 日鬼籍に入った。

〔肉眼的剖検所見〕： 前縦隔に胸腺は残存していない。胸骨肋骨に異常なく，左肺の前縁はやや退縮し，右肺の前縁は隆起して前縦隔の半ばに達している。心臓，心臓には異常を認めず，左肺門リン巴腺と左肺には何等の病竈も認めない。右肺表面は小さい凹凸が著しく，特に後下部は互に融合した大小の乳白色または黄色の結節状隆起をもって覆われている。右肺は全般に硬度を増して充実性の感がある。上中葉の剖面：上葉において肺根部から中心部にかけて雀卵大乃至鳩卵大の数の腫瘍が互に融合して累々とした腫瘍塊を形成し，その中に主気管枝を埋没させている。腫瘍の色は白色，淡黄色または乳白色を呈する。上葉の上半分前記腫瘍塊に接して，壊死に陥入った腫瘍がオカラあるいは高野豆腐のような不整形驚卵大の塊をなしている。その他の肺野も全般に硬い乳白色の部とやや軟かい黄色の部が叢状に入り混って充実性になり，尋常の肺組織を肉眼的に識別し得ない。圧すると少量の乳白色の膿様物質を出す。中葉の剖面も同様である。下葉の剖面：一般に黄色調を帯びた淡赤色で，乳白色の米粒大から小豆大，大豆大にいたる剖面に隆起した結節約 10 個を認める。これはさらに割を入れると大凡索状に互に連っていて，右肺後下面の肋膜に達し前述した肋膜の乳白色結節と繋っている。その他に肺剖面には粟粒大乃至米粒大の不整形の黄色斑が無数に散在しており，爾他の肺野は圧迫無気肺に陥入っている。肺門リン巴腺は肺の腫瘍と融合して腫瘍化しており固有の形態を識別し得ない。頸部，腹部，骨盤諸臓器には全く転移を認めない。前頭骨内面眼窩上に鳩卵大正円形の腫瘍があり，肉様の硬さで剖面は淡褐色，その底は骨と癒着している。また，右膝関節の上で表皮面に腫脹した部分を切開すると，灰褐色泥状の膿様物を出し，腱膜下から大腿骨下端の骨膜に達する鳩卵大と鳩卵大各 1 個の腫瘍が認められた。骨質も脆くなっていた。腫瘍の色は前頭骨転移と同様に淡褐色で硬度は肉様である。

以上の剖検所見から本腫瘍は右肺上葉に発生したことは明らかであって、恐らく埋没された右気管枝に原発したものと思われる。縦隔洞に全く所見を欠く故に縦隔洞原発の肺進入腫瘍は否定される。肺内に多発した大小無数の腫瘍は肺内転移が旺盛に行われたものと解せられ、肉眼的には明らかに原発性気管枝癌の像である。

〔組織学的所見〕： ところが組織学的に検すると、一見癌腫が否定されるような像が余りにも多いので、剖検所見との矛盾を何う理解すべきかに困難し、さらに大標本を作って精検した。腫瘍組織は部位により様相を異にし、大別すると 1) 小円形乃至卵円形細胞が充実に配列し、索状の間質によって癌細胞巢に区割せられた髄様癌の部、2) 主として紡錘形の細胞がやや密に配列し巢を形成することなく、肉腫との鑑別に困難な部、3) 胞体から突起を出した星状乃至紡錘形の腫瘍細胞が密に配列して、一見してまさしく肉腫を想像させる部分、4) いわゆる Alveolar-cell Cancer に類した構造を示す部分に分けることができる。各部は相互にいり混って存在し明瞭な境界はない。そして随所に血管内乃至淋巴管内に腫瘍細胞栓塞を認め、また胆管性の蔓延を認める。上記 4) は斯の部に一致していることが明らかな所見も得られ、要するに旺盛な肺内転移が行われたことが組織学的に確認された。なお、典型的な円柱上皮による腺癌形成像はどこにも見当らなかった。3) においては腫瘍の基質は線細な網工を形成して腫瘍細胞に絡っている如くであったが、鍍銀法によって検すると好銀線維の網絡は否定された。しかし本腫瘍が明らかに desmoplastic な性格を有することは否定できない。腫瘍細胞の核は大凡円形乃至楕円形でクロマチン量は不定、核小体不明瞭、胞体の境界も概して不明明であった。大腿骨と頭蓋骨部の転移は主として骨膜外に増殖していて、その組織像は原発腫とほぼ同じである。

以上を要するに本例は若年者に発生した稀な肺癌例であり、ほとんど右肺全域に亘る肺内転移が行われたにもかかわらず、左肺ならびに諸内臓に転移を認めず、大腿骨と頭蓋骨々膜外にのみ遠隔転移を形成するというやや稀な蔓延形式をとり、組織学的には非常に未分化な様相を具えて肉腫との鑑別に困難した剖検例であった。

94. 稀なる部位への転移を伴った肺臓癌の一部検例

横路謙次郎, 佐々木 究 (広島大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Pulmonary Carcinoma with Metastatic Growths at Unusual Sites.

KENJIRO YOKORO, KIWAMU SASAKI

78 才の男子, 1954 年 5 月右肩胛部に神経痛様疼痛を訴え, 7 月頃よりは疼痛の増強とともに

に喀痰も多量となりかつ右前胸部に腫瘤の突出を来たした。9月に Azaguanin 使用により疼痛は軽減したが全身状態悪化し約4ヵ月の経過で同年9月17日死亡した。

剖検所見： 1. 右肺上葉に原発した肺癌。2. 右肺中葉，左肺下葉，心臓，両側腎臓，両側副腎，脾臓，廻腸，結腸，右胸部皮膚，腹部皮下への広汎なる転移巣形成。3. 淋巴結節（右肺門部，後縦隔洞，腸間膜，鼠蹊部）への転移。4. 悪態症。5. 心拡張。6. 高度乃至中等度の肺水腫。7. 両側癒着性肋膜炎。8. 軽度の臓器萎縮（肝，770 gm；脾，95 gm；腎，左 100 gm；右 117 gm）。9. 中等度の大動脈硬変症。

肉眼の所見概要： 右肺上葉は巨大なる（19×16×11 cm）腫瘍により占居されその色は灰白色を基調として黒色の部を混じた紋理状をなし，一部は汚穢灰白紅色の泥状を呈しておりその間には肺実質の存在はほとんど認められない。上葉に入る気管支枝は分枝後約2~3 cmの部位においてすでに腫瘍に充満せられ，その構造の追求ができなかった。右胸壁には乳線上に12×13×7 cmの表面に膨隆せる大なる腫瘍がある。剖面は灰白色，赤色，黒色等の部が地図状に配列し指圧により出血性汚穢なる泥状物を出し基底部の第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ肋骨を浸蝕し直接に右肺上葉腫瘍組織と連絡する。心筋は色調強く，右心室心内膜直下に小豆大の灰白色腫瘍2個を認む。右肺中葉内縁下端部に示指頭大の同様腫瘍1個を認めるが周囲とは比較的明瞭に境される。膜腔内においては両側腎臓表面に示指頭大乃至米粒大の灰白色，軟なる腫瘍が多数存在する。脾臓においては頭，体，尾部に拇指頭大の同様腫瘍各々1個を認めさらに両側副腎はほとんど腫瘍組織によって置き換えられている。腸管においても廻腸，結腸の粘膜面に小腫瘍の散在を見る。腹壁においては臍上部および左下腹部に約5×3 cmの弾力性硬なる腫瘍各々1個を触れる。

組織学的所見： 腫瘍の組織像は部位によって異なるが肺臓においては比較的基質に乏しく鍍銀標本により漸く胞巣構造を知る程度の部位も存在する。腫瘍細胞の大きさは大小種々にしてその形態も円柱状，類楕円形乃至多角形にして異型像強く，多数の核分裂像が認められる。原形質は概して明るく核は大型乃至中型で色質量中等度にして核小体は不明のことが多い。かかる腫瘍細胞の配列は単純癌様の構造を示す部位もあるが他の部位においては非典型的の腺癌像を示しており，肺胞壁に沿って円柱形的大型細胞が配列し，肺胞腔内にも進展が見られるがいわゆる非典型的の腺癌といわれる型に近い所見を呈する部もある。右心室転移巣においては心内膜直下の筋層内において腫瘍細胞が浸潤性に発育し肺における同様の所見を呈するが腫瘍細胞の粘液分泌も見られる。両側副腎，左下腹部皮下転移部，鼠蹊部淋巴結節における組織構造は他の転移巣のそれが主として単純癌様の像を示しているに反し非典型的ではあるが明らかな腺癌構造をとる部位が多いがその組織像は極めて多様性に富んでいる。

考按：一般に癌細胞は血流中においては破壊され易いとされているが本例の経過を見るに発病以来約4ヵ月で死亡し、しかも原発巣においては巨大な腫瘍を形成し、その組織像は多様性に富み、また全身遠隔臓器に多数の転移巣を、ことにその或るものは対称的に形成しており、かつ淋巴結節転移が概して少い。かかる諸点より考察すれば右肺原発巣より腫瘍細胞が肺静脈を経て全身血流に入りいわゆる播種性転移をなしたものと見做される。特に心臓においては転移巣が右心室内膜直下の筋層にあり、しかも心外膜乃至近傍に存在する淋巴結節には転移巣が見出されないでこれは冠狀動脈内における腫瘍細胞の栓塞により生じたものと考えたい。心臓におけるかくの如き転移形成は Foot 等、および Morris が脾臓癌および胃癌において各1例を記載しており、また心臓においては左側よりは右側に多いという従来に記載とも一致しておる。Willis によれば500例の悪性腫瘍中腸管に転移形成を見たものは10例でそのうち1例が原発性肺癌によるものとの記載があり非常に稀なものと考えられる。従来原発性肺癌は他の癌腫の転移形成が淋巴行性によることが多いに反し血行性によることが比較的多いとされているが本例もこれに該当する例と考えられる。

95. 脳底上皮囊腫を伴った原発性瀰蔓性背髄膜癌腫症

山中 晃, 日野原重明, 橋本敏雄

Primary Diffuse Carcinomatosis of the Spinal Meninges Accompanied with a Cancerous Epidermal Cyst of the Base of the Brain. Report of a Case of Autopsy.

AKIRA YAMANAKA, SHIGEAKI HINOHARA, TOSHIO HASHIMOTO
(St. Luke's Hospital, Tokyo)

The case presented here is very unusual in that a cancer of epithelial nature occurred in the spinal meninges.

Report of case: A 57 year old man was admitted to the St. Luke's Hospital in Tokyo on Sept. 11, 1954, complaining of severe headache of the occipital area and palsy of the lower limb. The illness began in March, 1954, with the appearance of the herpes zoster on the right chest. In July, the patient developed motor disturbance of the left leg, and he became unable to walk. In August, lumbar tap and myelography showed no abnormality. The patient gradually developed difficulty in micturition and defecation. On admission the patient revealed peripheral facial palsy of the right and hypaesthesia of the lower half of the body and motor paralysis of the left lower limb. Sensory disturbance gradually developed up to D-5 segment of the spinal cord and the right

lower limb became paralyzed later. The liquor revealed an increase in protein (0.14%), and in pressure (260 mm H₂O). No block of the subarachnoid space was noted. On Sept. 20, the patient developed severe headache, stiffness of the neck and Kernig's sign. In October, he again developed herpes in the left side of the chest with marked pain and also paralysis of the oculomotor nerve. The patient expired on Nov. 4, 1954.

Autopsy (thirteen hours after death): No tumor of either primary or metastatic nature was found in visceral organs except for the base of the brain and spinal meninges. There was a cyst of irregular shape as large as a small hen's egg upon the arachnoidea in the base of the brain. Its content was light yellowish mass like sauer cheese. A pearl of half a rice grain size was attached on the cyst. There was no direct connection between the cyst and brain substance itself. The subdural or subarachnoid space of the spinal meninges was occupied by a diffuse infiltration of tumor like mass. The most marked change was found in the thoracic segments and the least in the upper part of the cervical segments and the lower part of the lumbar segments. In the fifth to eighth segments of the thoracic cord, there was marked damage of parenchyma of spinal cord, due to the invasion of infiltration and also by myelomalacia of the cord.

Histologic examination: The tumor which developed intrathecally was diagnosed squamous cell carcinoma, because of existence of apparent formation of pearls and presence of intercellular bridges between the cancer cells. The stroma was also diffusely infiltrated by spindle shaped cancer cells. There was an infiltration of cancer cells around and inside of the roots of the spinal nerves. The wall of the cyst of the base of the brain consisted of layer of heterogenous epithelial cells for the most part and normal squamous epithelium accompanied by horny layer partially. The heterogenous cells were rich in protoplasm, had large nucleus and showed marked polymorphism. Numerous mitosis in the cells were noted.

Summary: A case of squamous cell carcinoma which was considered to have developed primarily at the base of the brain and spinal meninges from the following reasons: There was no primary or secondary tumor in any other organs, no evidence of invasion by extradural tumor, no abnormal finding in the cranium and the hypophysis, while there was found a carcinomatous epidermal cyst at the base of the brain. It is not clear whether the spinal diffuse tumor is the metastasis of the cancerous epidermal cyst of the base of the brain or of primary nature in its origin, because it is not unusual to see multiple teratoid cysts in the spinal cord. Histological appearance of the cancer at the base of the brain is apparently different from that of the tumor of the

spinal meninges and there is no apparent connection between the cancer at the base of the brain and the tumor of the spinal meninges.

96. 乳癌の再発として広汎に骨転移を示した一症例

山元清一, 石原 実, 川島吉良 (名大婦人科)

A Case of Wide-spread Bone Metastases Occurring as Recurrence of Mammary Carcinoma.

SEIICHI YAMAMOTO, MINORU ISHIHARA, YOSHIRO KAWASHIMA

乳癌根治手術後再発例に対し主として 8-Azaguanine の大量投与を行い、一時的に症状の軽減があり、かつ生命が延長したるが如く思われるのでここに臨床ならびに剖検所見を中心として報告する。

〔症例〕 36 才, 18 才 4 月結婚, 分娩回数 5 回, ただし第 5 回妊娠は 31 才 6 月に 4 カ月で人工中絶。家族歴: 妹乳癌。既往症: 乳癌以外著患無。初経 15 才 6 月。現症: 34 才の昭和 27 年 5 月右乳癌の根治手術を受け全治の状態にあったが 28 年 5 月頃より右上肢のシビレ感, 鈍痛を訴え, 12 月右鎖骨上窩リンパ腺切除術, さらに 29 年 1 月再発巣にレントゲン照射療法をうけた。29 年 6 月右上肢浮腫疼痛・運動不能および腰痛, 歩行不能を主訴に名大婦人科に入院。入院時, 頭部に硬い小指頭大乃至拇指頭大腫瘤を 7 個, 右鎖骨上窩に鶏卵大腫瘤 1 個, 右胸壁肋骨沿いに拇指頭大骨様硬固な腫瘤数個を認めた。皮膚には転移巣と思われる結節状腫瘤が手術瘢痕部に数個と腹壁に 2 個存在した。肝は肋骨弓下に 3 横指触れ, 腹水を認めた。内診所見では右付属器鶏卵大腫大し左やや増大していた。赤血球 217 万, 白血球 3,800, ザーリー 39%, エオジン好性白血球 1%, 中性 78.5%, リンパ球 16.5%, 単核球 4%, 骨のレントゲン所見としては頭骨, 肋骨, 胸椎 11 12, 腰椎全域, 骨盤, 右上腓骨および前腕骨, 鎖骨, 肩胛骨に転移巣様像を認めた。

臨床診断: 乳癌の術後広汎性骨転移。

治療ならびに臨床経過: 6 月 12 日より 6-Mercaptopurine 水溶液 1 回 100 mg 腎筋注射 13 回, 引続き 6 月 30 日より 8-Azaguanine 内服 1 回 300 mg 連日投与開始し, 9 回内服後の 7 月 8 日に至り右上肢疼痛および腰痛軽減し浮腫減退せり。7 月 15 日腰痛治癒。300 mg 20 回内服後の 7 月 21 日になって始めて歩行可能となる。7 月 23 日赤血球 314 万, 白血球 4,700, ザーリー 46%, エオジン好性白血球 6%, 中性 54%, リンパ球 36%, 単核球 4%, さらに転移巣にレ線照射 18 回, 輸血 9 回, 8-Azaguanine 内服 300 mg 57 回 (9 月 4 日迄) 投与を行

った。9月5日からは 8-Azaguanine 内服 1回 500 mg に増量し 29回 (10月2日迄) 投与、9月9日から 8-Azaguanine 1回 80 mg 15回連注、13日からレ線照射 24回 (10月19日迄) 実施した。かくて 10月上旬までは疼痛軽減、歩行可能の状態が続き再発悪化の徴候は認められなかった。10月12日赤血球 256 万、白血球 4,400、ザーリー 46%、エオジン好性白血球 1%、中性 46%、リンパ球 25%、単核球 10% にして入院時と変化はなかった。10月2日で 8-Azaguanine 投与を一旦中止し経過を観察することにした。しかるに 10月10日より疼痛出現し歩行困難となったので 8-Azaguanine 1回 80 mg 連注開始し死亡前の 11月14日まで 24回とさらに内服 500 mg 5回併用した。10月29日には上肢疼痛緩解するを見たがこの頃より漸く食欲不振、悪心嘔吐があらわれた。その後悪化の一途を辿り 11月15日死亡した。入院期間は5ヵ月余にして使用した 8-Azaguanine の総量は内服 34,100 mg、注射 3,200 mg で 6-Mercaptopurine は 1,300 mg であった。

剖検所見： 脾、肺、心以外の全身諸臓器組織に転移を認めた。

組織所見： 一般に小型の細胞よりなる単純癌乃至腺癌像を呈し癌細胞核は所々濃縮し、癌細胞巢は小型にして間質には結締組織増殖が著明であった。骨髓および肩甲部筋肉転移巢の一部癌巢は変性壊死に陥り結締組織増殖で置換された感を与える部分を認めた。臍上方部の皮膚転移結節の中央部は壊死に陥っていたがこれは肉眼的にも痘臍状に痂皮を被り壊死巣であることが明瞭であった。これは入院時には見られなかったものである。

〔総括〕： 36才の乳癌手術後の広汎性転移症例に対し 8-Azaguanine 内服 34,100 mg、注射 3,200 mg、6-Mercaptopurine 1,300 mg 注射とレントゲン照射療法を併用し5ヵ月余に亘り治療し疼痛軽減、浮腫減退、歩行可能にまで症状軽快せしめ、剖検において脾肺心以外の全身転移と、これが組織検索により癌巢間質結締組織の著明な増殖および癌巢の変性壊死なかなずく腹壁皮膚転移結節の明瞭なる壊死を確認した。なお肝、肺、心、脾、腎等の臓器において実質内出血あるいは組織壊死等の変化を肉眼的組織的に全く認めなかった。

97. 再び両側原発卵管癌の1例

増淵一正、御國生義良、田中 良 (癌研婦人科病理)

A Case of Bilateral Primary Cancer of Fallopian Tubes.

KAZUMASA MASUBUCHI, YOSHINAGA MISONOU, MAKOTO TANAKA

原発性卵管癌は比較的稀な疾患であって、日本における報告は今日までに、わずかに 21 例報告せられているに過ぎない。当科においては、さきに一側性 (産婦の世界, 4: 476-753,

1952. 痛, 43:393—394, 1952) および両側性 (痛, 45:301—302, 1954) の原発卵管癌の症例を報告したが、今回さらに両側原発卵管癌の症例を経験したので追加報告する。欧米では右側、左側および両側の症例の比は 1:1:1 であるが、本邦では両側性の症例は極めて少なく、最近の岡田の報告 (産婦の実際, 3:408—413, 1954) ならびに本症例を含めて、22 例中になぜか 5 例にすぎない。

症例: 52 才 3 カ月主婦。兄が頸部の肉腫で死亡。幼時健康、初経 17 才、以後正順、持続 5 日、中等量、月経時腰痛あり。結婚 18 才、6 回妊娠、5 回正常産、1 回自然流産。初産 19 才 6 カ月、終産 27 才 3 カ月。閉経 1953 年 12 月。既往症は 1952 年メトロパチーと言われて掻爬術をうけた。

現症経過: 1954 年 4 月頃より漿液性帯下が増加し、同年 7 月初旬より不正性器出血あり、下腹痛が時々あらわれた。初診 7 月 15 日。当時栄養中等度、やや貧血す。子宮頸部平滑、子宮前傾屈、大きさおよび硬度やや増加、右付属器は触れず。左付属器は超鶏卵大で凹凸不正硬固に触れ、その腫瘤は左骨盤壁および Douglas 氏窩にまで及ぶ。腔内容塗抹標本にて癌細胞を認めず。子宮内膜診査搔爬により、上皮成分は萎縮して悪性所見は全く認められない。

診断: 左付属器悪性腫瘍 (卵巣癌または卵管癌の疑)。7 月 19 日入院; 体重 44.5 kg, R. 413 万, Hb 80% (Sahli), 血沈 1 時間 42 mm, W. 7,400 で中性嗜好桿状核 8%, 同分葉核 58%, リンパ球 24%, エオジン細胞 4%, 大単核ならびに移行型 6% である。血圧 120/80。血液ワ氏反応陰性、尿異常なし。子宮卵管造影術では右卵管は閉塞して影像を欠く。左卵管は拇指大の腸詰様の影像を呈し、腹腔端は閉鎖している。そこで左側卵管癌を疑い、7 月 23 日手術施行。開腹するに Douglas 氏窩に血性漿液性の腹水約 100 cc を認む。著明な所見は左右の付属器は両側とも超鶏卵大の硬固な腫瘤を形成し、子宮後面および骨盤壁と癒着していた。左右の骨盤内淋巴腺は果々と硬く腫脹し剔出困難であり、さらに上方を触診するに後腹膜および胃部にも硬き腫瘤をふれた。子宮ならびに付属器の全剔除術を行なった。

術後診断: 両側原発卵管癌 (卵巣転移および遠隔転移)。

剔出材料肉眼所見: 左側付属器は卵管の正中側 2.0 cm がほぼ正常である他は波動著明な卵管の膨隆 (6.0×1.8×1.0) を包含する鶏卵大 (6.7×4.2×3.5) の灰白色の腫瘍を形成、卵管部を除いた大部分は充実性弾性硬で卵巣に相当すると思われ、線維性癒着を伴いつ粗大分葉状乃至粟粒大突出を認める。卵管膨大部剖面は白色乳嘴状腫瘍増殖によって充満、剪断部は卵巣腫瘍中に包含せられ不明である。卵巣はほとんど腫瘍により置換せられ卵巣組織を識別できない。剖面では充実性で小豆大程度の分葉構造を呈し、数個の米粒大小嚢胞形成を散見する。右側付属器は一見卵管水腫を思わせる卵管の膨隆 (6.3×3.3×3.1) と卵巣 (2.5×1.7×1.5) とが

尖端で癒着を示し、 $1.7 \times 1.4 \times 1.3$ の表面出血性の示指頭大の結節隆起を呈し剪紙構造は不明である。卵管剖面は白色乳嘴状増殖をもって満たされる。卵巢は小指頭大の器質化せる血性囊胞1個を見る他は萎縮性で著変を欠く。子宮の大きさは正常で内膜は萎縮性の他著変を認めない。

組織学的所見：卵管粘膜は両側とも子宮側肉眼的に正常と思われた部分は中等度の慢性炎症の他腫瘍組織を認めないが、外側膨隆部では著明な乳嘴状、腺腔形成性の腺癌の増殖をもって満たされている。ことに右側尖端部では示指頭大の有茎性乳嘴増殖が目立つ。右卵巢は癌浸潤を認めない。左卵巢は剪紙部に相当する部分近くでは卵管部と同様の像を示すが、他は癌性リンパ管炎の散在が目立つ發育で線維形成性の部分があり、その間に少量の卵巢実質が残存しているにすぎない。すなわち卵管癒着部附近は連続性浸潤であるが、他の大部分は転移性の成長に基くもので、卵巢原発癌とは明らかに区別される。癌癌は大部分が乳嘴腺腔形成性であるが一部では軽度の充実傾向を示す。また子宮漿膜下の癌性リンパ管炎も数個認められかなり早期に広汎な拡りを呈したものと考えられる。

98. 一側卵巢の Granulosa cell tumor と胃癌より他側卵巢 に Krukenberg 氏腫瘍を起した 1 剖検例

吉村義之，松岡規男，木村健三，船越正美（横浜医科大学病理学教室）

An Autopsy Case of Stomach Cancer with Krukenberg's Tumor (Left) Following the Right Ovariectomy (Granulosa Cell Tumor)

YOSHIYUKI YOSHIMURA, NORIO MATSUOKA,
KENZO KIMURA, MASAMI FUNAKOSHI

43 才の家婦。39 才の時閉経す。昭和 28 年 4 月頃より下腹部に移動性の腫瘤を触知していたが格別自覚症状なきため放置せるも、7 月 10 日朝下腹部に激痛を訴え失神、卵巢囊腫の破裂の診断の下に開腹、術時腹腔に約 1,200 cc の血液貯溜あり、右卵巢の破裂、これを摘出す。手術時左卵巢異常なし。摘出卵巢は組織学的に granulosa cell tumor であった（この腫瘍に関しては 29 年 4 月本学会に報告した）。以後経過良好。8~9 月の間に 3 回月経様出血あり。8 月頃より胃障碍、腹部膨満感、便秘を訴え、貧血性。胸部には異常なく、9 月胃透視にて Nische、陰影欠損等は認められず、ただし便に潜血反応陽性。29 年 1 月頃まで同様症状持続、時に嘔吐、胃痛が現れたが、仕事に従事していた。1 月になって上腹部に腫瘤を触知するようになり、2 月中旬の X 線透視にて初めて胃に異常な陰影を認めた。4 月には腹水出現。5 月中

旬腹部全体に大小種々の凹凸ある腫瘤を触れ、衰弱加わり 6 月死亡す。

剖検診断の重なるものは：① 右側卵巢摘出の状態 (granulosa cell tumor)，② 胃癌兼癌性腹膜炎：ほとんど胃壁全体に浸潤し胃壁高度の肥厚をもたらした彌蔓性癌兼胃と隣接臓器 (肝，脾，膵臓) への癌性浸潤。約 1,600 cc の軽度血性腹水。③ 左卵巢における Krukenberg 氏腫瘍。④ 腸間膜および鼠蹊淋巴節，左側副腎への転移。であってその他は癌に見られる悪液質および循環障碍の一般的变化にすぎない。

組織学的所見：約 1 年前に摘出した右側卵巢については前述の如く本学会に発表せる如く主として “microfolliculoid pattern, cylindromatous pattern” 等が認められる一部定型的な granulosa cell tumor であるが，Krukenberg 氏腫瘍とみられる左側卵巢は定型的な膠様癌であって，散在性に癌細胞をみる。胃は単純癌で一部膠様癌の像を呈し，従って左側卵巢は胃からの転移であることは間違いない。なお副腎における転移癌は定型的な腺癌の像であり，淋巴節はほぼ胃のそれに一致する組織像を示した。

本例の内眼的および組織学的観察からいわずの重複癌と見做さるべきもので左右卵巢の組織像は全く別個のもので，右側の卵巢がたまたま破裂をきたし，早期に婦人科的処置の対称となった。その当時すでに胃癌があったとも考えられるが少くとも左側卵巢には臨床的に異常のなかった事実は胃癌の転移は術後に起ったことを思わせる。granulosa cell tumor の存在によって女性ホルモンに異常のあることは推定でき，従ってこの摘出がやや急激なホルモンの変動をもたらすことも推測されるけれども，このことが胃癌の発育に如何に意義があるかは明らかでない。さらにまた一元的に胃癌がしばしば記載されている如く両側卵巢に転移を起した可能性も考えたが，左右の卵巢の組織像からそれぞれ別個のものと見做す方が妥当であり，従って記述の如く重複癌として報告する。

99. 上顎洞および子宮における重複癌の 1 剖検例

(附，重複腫瘍の統計的考察)

小野忠彦，山田耕司 (東大病理)

Coexistence of Adenocarcinoma of the Uterus and Squamous-cell Carcinoma
of the Maxillary Cavity: Report of a Case. (Statistical Observation
upon the Primary Multiple Tumors)
TADAHICO ONO, KOZI YAMADA

同一人における異種重複腫瘍の剖検例は差程少くないが，上顎癌を主体とした重複癌として報告された症例は，私の調べた範囲内での本邦例は次の 2 例のみである。すなわち小林氏の上

顎洞の扁平上皮癌ならびに直腸の腺癌、勝田氏の重複両側上顎癌（扁平上皮癌）である。しかし以上の2例も臨床診断であって、剖検上決定せられたものについては未だその報告に接しない。私共は最近右上顎洞ならびに子宮に原発せる癌腫の1剖検例を得たのでここにその概略を報告し、併せ東大病理最近10年間における重複癌腫の統計を簡単な数値をもって記します。

症例：川○さ○、53才♀、勤人。臨床診断：右上顎癌の疑い、全経過3年6ヵ月。昭和25年9月頃から鼻閉塞、それと前後して性器出血に気が付いている。同25年11月、日赤中央病院婦人科ならびに病理部において子宮体部癌（円柱上皮癌）の診断を受け、子宮全切除術を行い、同27年7月鼻出血で東大耳鼻咽喉科を訪れ、鼻腔癌腫診断のもとにデンケル氏手術を受けている。その後深部治療等を行っていたが全身衰弱等が漸次強まるとなりついに28年3月鬼籍に入り東大病理学教室へ送られてきたものである。

剖検所見：右側上顎洞および固有鼻腔にはTumorが充満しその色は灰白色、壊死性でくづれ易い。浸潤は両側篩骨蜂窩を経て左側の上顎洞へ伸び、また右眼窩を埋めて眼窩上壁を穿破して前頭蓋窩の下壁にまで達している。しかし硬脳膜ならびに軟脳膜は柔軟平滑で脳内波及の所見はなく、両前頭洞にも浸潤性の変化は認められなかった。転移1) 右肺下葉に拇指頭大の灰白色の腫瘍1個、中心部壊死性、左肺上葉にも同様な性状のもの1個。2) 肝、主として左葉に栗粒大から約手拳大にいたる灰白色の大小種々の結節性腫瘍を認める。3) 頸部リンパ腺に約拇指頭大の同様な性状の腫瘍2~3個あり。なお剖検時には子宮ならびに卵巣は3年前、手術により認められず、骨盤内軟部組織ならびにその他の部にも浸潤性の結節等のものは認められなかった。組織学的所見：上顎洞癌腫は定型的な扁平上皮癌で明瞭な胞窠状構造をとり細胞は大小不同、核は空胞状、間接分裂像も多い。一部角化の傾向も見られる。この扁平上皮癌の組織像は肺、肝、頸部リンパ腺においても認められた。子宮剔出標本：これは円柱上皮癌で腺細胞は多層性で索状に伸びている。しかし未だ深部増殖の像は見られずまた間接分裂像も少く、他の異型の程度も強くない。ビルロートは多発性原発性悪性腫瘍の診定基準とし1) 組織学的に各々腫瘍が各々異った構造を有すること、2) 組織学的に各々腫瘍はそれぞれ異った占居部位を有していること、3) 各腫瘍は各々それぞれの転移を有すること、以上3つの条件を満たす場合において始めて各腫瘍は原発性であるといえることができる。私の症例では2個の癌が組織学的に異った組織像（扁平上皮の癌と円柱上皮の癌）を示していることおよび扁平上皮癌は上顎洞より、円柱上皮癌は子宮体部より発生し両者がそれぞれの器官に特有の上皮から発生した癌であることからビルロートの第1ならびに第2の条件は充たし得るものと思う。ただ第3の点で上顎癌は転移を有しているが子宮癌においては証明し得なかった。推定するに子宮体部癌に未だ深部増殖の像がないということならびに悪性度が非常に軽く、すなわち未だ転移する

の時期にいたらなかった期間に早期手術により剔除を受けたために転移形成をなし得なかったものと考えられその点、理想的な手術であったとさえ思える。また第2に子宮頸部癌と異り体部癌は統計的にも非常に転移形成の稀なものである点を考え併せると理解でき易いようである。故に本症例がビルロートの1条件を欠除せりとするもお多発性原発性悪性腫瘍と認むるには異論はなかろうかと推定する。今回悪性に関与せる重複腫瘍を教室例において見ると悪性腫瘍屍数 660 例について 17 例の重複を見ている。2.5% の割合、男性 5 例、女性 12 例。

〔内 訳〕			
男性にては		例数	
肝 癌 + 胃 癌	1	子宮癌 + 乳 癌	1
+ 胃腺腫	1	+ 肝 癌	1
食道癌 + 口腔癌	1	+ 上顎癌	1
+ 胃筋腫	1	乳 癌 + 子宮筋腫	1
大腸癌 + 膀胱乳頭腫	1	胆嚢癌 + 髓芽腫	
女性にては		上顎癌 + 大腸癌	1
卵巣嚢腫 + 悪性脈絡膜上皮腫	2	胃 癌 + 食道癌	1

総括： 本剖検例は 53 才の女子で上顎洞（扁平上皮癌）ならびに子宮（円柱上皮癌）における重複癌で全経過は 3 年 6 カ月、上顎癌を主体とした重複癌の剖検例として本邦における稀有なる一例である。重複腫瘍の 50% は卵巣腫瘍と関係していると阿部氏は述べているがわが教室の最近 10 年間の統計においてもほぼ一致した数値を得た。

100. 子宮初期癌 2 例と Gastner の Gang の残りとの関係づけ られる細胞群 1 例の連続切片による検索について

大貫勇二郎

Two Cases of Early Carcinoma and a Cellular Group as the Remnants of
Gastner's Duct: Histological Study by means of Consecutive Sections.

YUJIRO OHNUKI

(Department of Pathology, Tokyo University School of Medicine)

Two cases of early carcinoma of the uterus and a case of a cellular group ascribed as the residuals of Gartner's duct were described. These were encountered in my 144 uterus of autopsy cases. The specimens were prepared by routine formalin fixed paraffin method. They were stained with hematoxylin eosin, azan, silver stain, PAS and mucicarmine.

Case I. Age 57. Amenorrhoea since at the age of 45 years. Clinical diagnosis: Banti's syndrome. Grossly, length of the uterus 70 mm.

A small endometrial polyp. Portio erosion and myoma not perceptible. This specimen separated from corpus and cervix and the cervix was divided into 4 sagittal sections. Serial sections were mainly examined at the central two blocks about the epithelium of the cervical canal. Microscopic findings: This carcinoma was about 15 mm in length, 2—3 mm in breadth, chiefly multilaminar spindle type, extending along the cervical canal and cystic cervical glands. At some places of this tumor, parakeratinized foci were distinctly found and on the other hand, there was adenomatous appearance observed. Mucicarmine granules were found positively in the cytoplasm of the tumor cells and in the adenomatous lumens. Most interesting figures found were considerable number of foci of the endocervical and subcylindrical basal cells, so-called "reserve cell." Especially islet-like or emanating form of reserve cells were found under or near the endocervical epithelium and cervical glands. The tumor cells which were raising the cylinder epithelium were invading into the lumen of the cystic glands. Moreover, tumor cells were intruding into these reserve cells and there were some sites where the boundary of them obscured and the cell contour certainly distinguished. There was supposedly transitional form between them. Summary: This carcinoma was referred as of the origin of cylinder epithelium of the cervix with some cornifying cells, adenomatous lining, mucicarmine granules, and making transitional form with reserve cells, and these tumor cells were supposed to have kinship with reserve cells.

Case II. Age 57. Clinical diagnosis: liver cirrhosis. Grossly, length of uterus 60 mm. Slight erosio portionis. A walnut-sized myoma at the fundus of the uterus. The specimen examined was portio vaginalis (measured about 20 mm in length) separating in six sagittal blocks and each of them completely examined by serial sections. Block 1 is right lateral portion and block 5 is left lateral side. Microscopically: This carcinoma was squamous cell type deprived of mucicarmine granules. About seven small subepithelial invading foci (max. diameter about 2 mm) and at places about twelve minute invading foci were noted throughout the portio vaginalis except in block 5. Nine foci in block 1; 3 in block 2; 2 in block 3; 4 in block 3'; 3 in block 4. Especially, in the block 1, there were conspicuous findings that some subepithelial small invading foci were not vigorous and mitosis were very rare, some of the center were necrotic and several capillaries and many reticular fibers were contained. In block 4, squamous epithelium was excessively hyperplastic with profuse mitosis and many capillary sprouting in vertical direction was found.

The nucleus was seemingly not so malignant and its arrangement was comparatively normal and the basement membrane was almost intact.

Case III. Age 25. Clinical diagnosis: pericarditis. Grossly, length of the

uterus 60 mm. Slightly hypoplastic. The size of portio vaginalis rather small. Microscopically: The cells were mainly of epithelial type with rather small spindle shaped, pyknotic nucleus and cell membrane was relatively distinct. This group of cells was in the myometrium, and disappeared at the depth of 15 mm from the tip of the portio vaginalis. The cellular aggregations appeared as two ovoid cell clumps measuring about 0.6 mm at the depth of 10 mm. There was occasionally encountered swarm of cystic cells which yielded PAS positive substance and some of them revealed minute adenomatous structure. At places, they assumed well differentiated squamous cells, which finally connected with squamous epithelium of the portio vaginalis.

VII. 組 織 学 Histology

101. 粘膜上皮化生の病理組織学的研究 (発癌の場合と しての価値考察)

宮川正澄, 柴田 勲 (名大病理)

Histopathologic Studies on Metaplasia of Mucous Epithelium from Viewpoint of Carcinogenesis

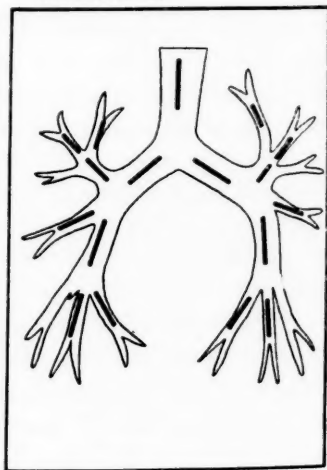
MASASUMI MIYAKAWA, ISAO SHIBATA

緒言: 従来気管枝粘膜上皮の化生および化生類似変化に関して, その発癌性, あるいは気管枝癌との発生的因果関係を追求した多くの報告を見る。私共もまた, 同変化について次の如き所見を得た。すなわち気管枝上皮の異型的増生を部位疾患疾患との関係において数量的に総括するとともにその異型的増生, 機能亢進を上皮基底膜下硝子化物質との関連において考察した。

方法: 剖検せる74例の肺臓より8乃至17個の部分を取り, 総数1,097部位につきヘマトキシリン-エオジン, ワンギーソン, 好銀線維等の染色をなし, 組織形態学的に詳細に検討した。(第1図)

粘膜上皮細胞の変化: その組織像より異型的増生

第 1 図
検索部位模式図



像を暫定的に化生および化生類似の変化の中に包含し、さらにこれを6つの型に分類した。すなわち重層円柱上皮型、重層立方上皮型、表層扁平上皮型、下層扁平上皮型、無橋扁平上皮型、有橋扁平上皮型とした。

部位および疾患との関係： 以上6つの型を気管枝各部分および疾患との関係において観察すれば、第1表の如く重層円柱上皮型には各部における差異はほとんどみられないが、より太い気管枝乃至は上葉により多い傾向を示す。重層立方上皮型およびそれ以下の型ではかかる傾向は特に著しい。疾患との関係は第2表の如く重層円柱上皮型では疾患による差異は認められないが、扁平上皮型においては気管枝癌は結核例より著しく低い。

第1表 化生及び化生類似変化の気管・気管支各部位との関係

	気管	右								左							
		主気管支	上		中		下		主気管支	上		下		主気管支	上		主気管支
			肺葉	区域	肺葉	区域	肺葉	区域		肺葉	区域	肺葉	区域		肺葉	区域	
重層円柱上皮型	13	11	22	9	19	1	18	10	12	18	23	11	10				
重層立方上皮型	6	3	5	4	3	1	3	1	4	3	5	2	1				
表層扁平上皮型	0	0	3	0	0	0	2	0	0	3	4	1	1				
下層扁平上皮型	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
無橋扁平上皮型	2	1	3	1	1	0	2	0	1	1	3	0	1				
有橋扁平上皮型	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				

第2表 化生及び化生類似変化の疾患との関係

型	例部位	重層円柱上皮型	重層立方上皮型	表層扁平上皮型	下層扁平上皮型	無橋扁平上皮型	有橋扁平上皮型
気管枝癌	21例	30	20	2	0	2	1
	241部位	12.4%	8.3%	0.8%	0%	0.8%	0.4%
肺結核	6例	11	9	6	1	5	1
	85	12.9%	10.5%	7.0%	1.1%	5.8%	1.1%
その他	47例	123	12	6	3	8	0
	771	17.2%	1.6%	0.8%	0.4%	1.0%	0%
計	47例	168	41	14	4	15	2
	1097	15.3%	3.7%	1.2%	0.4%	1.4%	0.2%

上皮基底膜下硝子物質の出現： 前述の上皮細胞増生の6つの型に関連して、日大武藤教授が人体下鼻甲介について指摘された、基底膜下の硝子物質の出現について次の如く観察した。(標本スライド 11 枚供覧)

硝子物質沈着の大要： 基底膜下にヘマトキシリンエオジン染色により物質無構造淡赤色に基底膜肥厚せる如く、あるいは多量に沈着して塊状に膨出し、しばしば細血管はその中に埋没、圧平される。好銀線維染色により基底膜下に淡紫色、物質無構造に沈着物質をみとめる。かつ細線維の網眼網を認められない。ワンギーソンにより赤染する。気管枝各部位のかかる変化を

第3表の如く總括すると重層円柱上皮型、重層立方上皮型において高度の硝子物質の沈着を認める場合が多い、また無橋扁平上皮型、有橋扁平上皮型の多くは硝子物質を認めない。

第3表 化生及び化生類似変化の基底膜下硝子様物沈着との関係

	重層円柱 上皮型	重層立方 上皮型	表層扁平 上皮型	下層扁平 上皮型	無橋扁平 上皮型	有橋扁平 上皮型
一	2	3	1	0	11	2
二	7	1	2	0	1	0
十	35	14	2	2	0	0
廿	72	18	5	1	3	0
卅	47	7	1	0	0	0

總括：扁平上皮型は気管枝癌例よりも結核例に高率に認められる。組織学的に基底膜下硝子物質の沈着態度と粘膜上皮の増生および機能充進の像とはほぼ平行することを認め、両者の間に密接なる関係を有するものと推定される。

故に以上の硝子物質および好銀線維網眼網の態度より、前述の暫定的に仮定した6つの型より、重層円柱上皮型、重層立方上皮型を除く、他の四型を広義の化生と認め、さらに無橋および有橋扁平上皮型を完全化生とし、他の二者を不完全化生とした。なお前述の疾患との関係において非癌例は気管枝癌例に比して完全化生の発生が多いことは注目し値する。私共はここに少くとも完全化生は気管枝癌の発生母地としての意義を疑うものである。この問題はなお実験的にも検討を要するものであるが第一報として以上の如き所見を報告する。

附 議

宮地 徹：粘膜上皮化生をおこしてくる細胞（組織発生の上から）は、主として円柱上皮細胞からでしょうかあるいは Reserve cells とよばれている細胞からでしょうか。

宮川正澄：宮地徹教授に；Reserve cell からだと存じます。

田内 久：私共は肺癌の研究の場合に気管支粘膜上皮の種々相について多大の興味をおぼえて昨年来その検索に従事している。その詳細は次の演題において林君が報告します。私共は只今の宮川教授の御講演の内容には非常に興味をおぼえました。ただここで私はいわゆる 硝子様の沈着像には若干の生物学的の差を認めたいのであります。また上皮の形態像は多分に上皮下の形態像に規定されると思います。

宮川正澄：田内教授に；申されるように硝子様物には濃淡があり locker になったり稀薄になったりします。私のいわんとするところも上皮と上皮下線とは機能単一的な密接な関係にある点であります。

太田邦夫：胃および子宮の経験からいえば、化生のあるものはむしろ安定に向う状態であって、発癌と並行共存するとしても、組織発生の根拠として直接大きな意味がないと考えている。広義の扁平上皮癌はむしろ円柱上皮癌として発足したものの充実化、あるいは化生による変態がその組織発生の主なものである。

宮川正澄：太田教授に；結果の一部の考え方につき御賛同を得て心強く存じます。これは動物実験によって裏付けの可能性を検討して見たいと存じます。

木村哲二：不意に座長からの試問で急には答えられません、化生変化とガン化傾向との関係は私は全く判らないといいたい（定点を精検しなければだめ）、ただ副鼻腔では化生後のガン化傾向が大きいのではないかと思います（この点今後調べたい）。宮川君の下甲介部の化生ということは生理的の扁平上皮と多列円形上皮との界が年令差、個人差が相当あるらしく思う（これは耳耳科足川氏標本を見た結果）、化生か生理的かの

決定はまずこれを確かめてからと思う。下甲介部からのガン発生は少いことは宮川氏のいわれる通りである。

宮川正澄： 木村哲二教授；私共は下鼻甲介中央辺りの断面において下甲介や中甲介では繊毛上皮が扁平上皮への化生の強いところが多いにかかわらず、この部では扁平上皮癌が少ないことを強調したいと存じます。種々なる御教示を感謝します。

102. 気管枝粘膜における所謂非正型の増殖について

林 活次, 松山圭吾 (名古屋市立大学医学部病理学教室)

On the So-called "Non-typical Proliferation" of the Bronchial Epithelium KATSUJI HAYASHI, KEIGO MATSUYAMA

昨年の秋の日本病理学会西部地方会における肺臓癌の交見演説において教室の田内は気管枝粘膜上皮の増殖像を正型的増殖像と非正型的増殖像に分類しその詳細について発表した。私共は今回これら気管枝上皮と上皮下組織について比較検討し若干興味ある所見を得たのでここに報告する。検索例は多数例中特に気管枝の多数組織を詳細に検討し得た肺癌例 55 例, 他癌例 28 例, 非癌例 32 例である。

1. 各種疾患別による気管枝上皮下組織所見の比較検討。肺癌例において他癌例, 非癌例におけるよりも基底膜の硝子様肥厚, 上皮下組織の線維化, 血管新生等の像の強く見られた点は前回報告した気管枝粘膜上皮のわれわれのいわゆる非正型的増殖像が肺癌例において他癌例, 非癌例に比して高率に見られた点と比較して興味あり。

2. 粘膜上皮の増殖像と上皮下組織所見の比較検討。各疾患群を通じて概ね両者の間に次のような関係を認め得た。(1) 上皮のいわゆる正型的増殖像を示す部の基底膜はいわゆる硝子様肥厚乃至顆粒状の肥厚を示すもの多く, 上皮下組織は一般に鬆粗化を示し線維化, 血管新生, 細胞浸潤等は種々の程度に見られる。(2) 第Ⅰ型基底細胞のいわゆる過剰乃至進型的増殖像を示す部の基底膜は全て顆粒状の肥厚を示し, 上皮下組織は鬆粗化, 肉芽化を示すもの多く血管新生, 細胞浸潤は高度。(3) 第Ⅱ型基底細胞のいわゆる化生的増殖像を示す部の基底膜は顆粒状の肥厚をみるもの多くまたいわゆる硝子様肥厚をみるが, 上皮下組織は肉芽化乃至線維化を示し血管新生, 細胞浸潤もかなり多い。(4) 第Ⅲ型基底細胞のいわゆる未熟型分化像を示す部の基底膜は一般にいわゆる硝子様肥厚を示し, 上皮下組織は線維化乃至硝子化を示す。しかし血管新生, 細胞浸潤は少ない。(5) 第Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ型増殖像を示す部の基底膜は大部分強いいわゆる硝子様肥厚を認め, 上皮下組織は線維化乃至硝子化を示し血管新生, 細胞浸潤はほとんど見ない。(6) なお正常気管枝上皮細胞よりも短円柱形の小形上皮を時に認め上皮の萎縮乃至發育不全を想わしめる部に遭遇するがこのような上皮はしばしば基底膜乃至上皮下組織の硝子

様化を伴っている。

以上のように各群の上皮の示す増殖像の種々相と上皮下組織との間には密接な関係のあることを認め得る。すなわちわれわれのいわゆる正型的増殖像、第Ⅰ型基底細胞の過剰乃至違型的増殖像および化生的増殖像は基底膜の顆粒状の肥厚乃至いわゆる硝子様肥厚を伴い、上皮下組織の線維化乃至炎症肉芽を示すもの多く血管新生、細胞浸潤も多いが線維化を示すものは少なく、一般に上皮下組織の活動的な変化を伴っている。ことにこの活動的な像は過剰乃至違型的増殖像に強く、化生的および正型的増殖像にやや弱い。これに反して第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ型および第Ⅰ型基底細胞の未熟型分化増殖像は一般に基底膜の高くないいわゆる硝子様肥厚を伴い上皮下組織の線維化乃至硝子化強く血管新生ならびに細胞浸潤はほとんど見ない。すなわち一般に組織としては非活動的、非可逆的な硬化状態であろう。次にこれら上皮の増殖像の種々相と上皮下組織の形態像の種々相の因果関係について若干考察してみたい。われわれの成績では表示のように上皮のいわゆる正型的増殖像においてもしばしば基底膜のいわゆる硝子様肥厚を伴い、一方第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ型および第Ⅰ型基底細胞の未熟型分化増殖像では顆粒状の肥厚を伴っていない。しかしてまた上皮細胞と上皮下組織との関連性についての生物学的意義から上皮下の形態像が上皮の形態像に規定されると考えるよりもむしろ上皮の形態像が上皮下の生物学的態度によって規定されると考えるのが妥当であろう。すなわち基底膜の顆粒状の肥厚、上皮下組織の線維化乃至炎症肉芽を伴う過剰乃至違型的増殖像および化生的増殖像等は粘膜組織としてのいわゆる活動的な状態であり、一方基底膜のいわゆる硝子様肥厚を伴い上皮下組織の線維化乃至硝子化を伴う上皮のいわゆる第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ型増殖像、未熟型分化増殖像および小形短円柱上皮の発現等は粘膜組織としての非活動的な發育不全乃至異常型とも称し得られる状態とも考えられる。いずれにしてもこれら粘膜の種々相はいわゆる炎症変化としての範疇に属せしむべきか否か問題であるが広範囲な反応性変化としての炎症といった名称を肯定するならば過剰増殖像を伴いいわゆる活動的な粘膜の変化および第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ型増殖を含む發育不全乃至異常型とも考えられる変化に対しそれぞれ *Bronchitis hypertrophicans, atrophicans* なる範疇を対応せしめても不合理ではなからう。しかしてこれらの種々相の成因についてはもちろん論議のある所であるが外因のみでなくいわゆる内因性の要約の演ずる役割も否定できない。いずれにしても前掲像を含む気管枝粘膜上皮の各種の増殖像が上皮下組織の生物学的態度と密接な関係を有することは当然ではあるが興味のあることである。

103. 原発性肺癌：自家剖検例 60 例における病理組織学的研究

竹本 和夫

Primary Carcinoma of the Lung; A Histo-pathological Studies on 60 Autopsy Cases.

KAZUO TAKEMOTO

(1st Department of Pathology, Tokyo Medical & Dental College.)

Systematic macroscopic and histological studies on 60 autopsy materials of primary carcinoma of the lung were performed. All lesions were traced, on serial 0.5 cm thick frontal sections and 30-50 paraffine blocks, to the point of their most probable origination. For staining, H-E., elastica, Mallory, P.A.S., mucicarmine, silver impregnation, etc., were used.

According to the original sites and types of extension, following three major groups were divided: 1, hilar type (31 %); 2, midzonal type (52 %); and 3, peripheral type (17 %). The midzonal type is concerned with origination from the segmental bronchi and their branches. From the above percentage incidence, particular weight was laid on the midzonal primary. Predominance of the hilar type in the previous literature might have been due to inclusions of the hilar extension of primarily midzonal lesions. Origination from the stem bronchi was apparently much less frequent.

In histological type classification, current formula was followed. Type incidence was as follows: A, differentiated 46 (76 %), epidermoid carcinoma, including transitional types 11 (18 %), adenocarcinoma, including transitional types 35 (58 %); B, undifferentiated 14 (23 %), oat-cell carcinoma, spindle-cell carcinoma, polymorphous cell carcinoma.

For the adenocarcinoma, 1, the presence of at least one definite luminal structure lined by a single layer of columnar cancer epithelium, and 2, the existence of mucinpositive secretion, were used as criteria. In this study with systematic examination, observation of a clear-cut transition between adenocarcinoma and solid "epidermoid" carcinoma was of particular interest. This is interpreted as simple solidification with or without metaplastic transformation of originally adenocarcinomatous malignancy. Similar examples of metaplasia in neoplasms have been frequently seen also in other areas with physiological columnar lining, as has been demonstrated by Tanaka & Oota with uterine cervix and by Ringertz with nasal and paranasal mucosa.

Table 1 shows the actual relationship of tumors of certain histological type and their localization. It reveals a surprising difference from similar data in the

American and European literature.

Among the type incidence above, the importance of adenocarcinomas is emphasized. Adenocarcinomas and their transitional types comprised 58 % of all malignancies and 74 % of the midzonal lesions. The rôle of malignant transformation of benign metaplastic squamous epithelium appears to be rather of minor significance

Table 1
Localization and Histologic Patterns of Pulmonary Carcinoma

			Hilar	Midzonal	Peripheral			
Different.	Epidermoid Ca. (EP)		●●	●●●	●	6	11	
	Transitional Type	EP>AD (EP')	●	●●●	●	5	18%	46 76%
		EP=AD (EP-AD)	●	●●●●	/	5		
		EP<AD (AD)	●●●	●●●●●	●	9	35	
	Adeno-Ca. (AD.)		●●	●●●●●● ●●●●●●	●●●●●●	21	58%	
Undiff.	Oat-Cell Ca. (OAT)		●●●●●●	/	●	10	13	14 23%
	Spindle Cell Ca. (SP.)		●	●●	/	3	22%	
	Polym. Cell Ca. (POL.)		/	/	●	1		
			19	31	10	60	60	

Table 2 So-called Scar-Carcinoma

	Localization	Histolo. pattern	Tuberculosis	Pulmonary meta.	Elastofibrosis in meta. center
SN 550	Midzonal	Ad'	Completely heald tbc.	++	—
SN 595	Midzonal	Ad	—	+	—
SN 659	Midzonal	Ad	—	++	+
SN 779	Midzonal	Ad'	—	+	—
SN 822	Midzonal	Ad	+ (unrelat.)	+++	++
MR 036	Midzonal	Ad	Chronic product tbc.	+++	—
MR 050	Midzonal	Spindl. anaplas.	+ (unrelat.)	—	—
ME 10029	Midzonal	Ad	—	—	—

Table 3 Coexistence. Carcinoma and Tuberculosis

1. Association of active cavernous tbc.	5
2. Association of active productive tbc.	8
3. Association of completely heald tbc.	10
4. Association of tbc. scar in center.	2
Total	25
5. No tbc.....	35

in the entire problem of the lung cancer at least in this series.

In the solution of the problem of histogenesis, which still remains open to question, origination of malignancy from pre-existent columnar epithelial element should be traced. In this concern a thorough search for elastofibrotic scarring centers was done, especially in the cases of midzonal and peripheral types. Such scars were observed in 17 %, but, it was emphasized that often in the centers of secondary deposits similar elastofibrosis appeared. The over-simplification of the situation in designating all such lesions as scar-carcinoma is warned against by the author (Table 2).

Coexistence of tuberculosis was seen in remarkably high percentage (41 %) in this series, but most of the tuberculous lesions appeared to be not in direct relation with carcinogenesis (Table 3).

附 議

佐藤光永：子宮癌の私共の研究でも癌型が互に移行し得ることを見、これらは環境により形がちがってくるものと考える。

今井 環：肺門部附近に原発するものが少ないという御成績は、われわれの観察成績と一致する。トランスフォーメーションという語をいかに解すべきか御教示をこう。

竹本和夫：私は燕麦細胞型といわれているある種のもは明らかに、腺癌原型のものであり、それからの Transformation によると思われます(標本供観に示した通りであります)。しかし、分化潜能を有する、未分化に止った未熟型のもも確かに存在することは疑いません。

太田邦夫：太田からお答えいたします。燕麦細胞癌の如き癌型はやはり、一般に他の定型腺癌に比して、発癌の場から分化度はひくいものであると考えております。ただし、他の癌型から、Schub または簇出の現象を起す発育の先端では、部分的に燕麦癌像をとることがあるのが見られる。これらが、癌の全体像を支配するにいたることは極めてまれであろう。私共はかかる観察の経験がない。

104. 原発性気管枝癌の組織学的分類について (416 例)

北村 且, 小田富雄, 宮地秀樹, 和田 昭, 林 孝之 (大阪大学医学部第一病理学教室)

Study of Histological Classification of Bronchogenic Carcinoma.

(416 Cases)

HAJIME KITAMURA, TOMIO ODA, HIDEKI MIYAJI,

AKIRA WADA, TAKAYUKI HAYASHI

原発性気管枝癌の組織像は多彩であって、従来各種の分類方法が行われている。われわれは 416 例の気管枝癌を観察して組織学的分類を試み、分析した結果次の三大別にし、それぞれの中に亜型をふくませた。組織発生は気管枝の上皮細胞中基底にある小さいグロマチンの濃い、いわゆる Reserve Cell が各型の癌に発展する多分化能をもつことがたしかめられた。故に腺癌と類表皮癌、または未分化細胞癌が混在して発生しても何ら不思議ではない。また発生は一個所の場合は少く、多発性に発生し、互に融合して塊状となるものが多い。主気管枝より発生

するものはきわめて少く、多くは肺門近くの主気管枝より出る小さい分枝に多発する如くみえる。

組織像を大別して次のごとく分つ。

(A) 腺癌類 (B) 表皮癌 (C) 未分化細胞癌

(A) 腺癌：これに次のごとく亜型をつくる。分化型：癌組織が腺状構造を明瞭にしめし、細胞は円柱状、立方状である。間質は腺の基質としての發育をしめす。腺管をつくるもの、乳嘴状をしめすものあり。粘液形成能は種々である。セン毛を有するものもある。一般にかく分化した型のものは少い。多形型：細胞が多形であって、構造はやや不規則となる。つまり腺腔形成能の不規則細胞の配列の不規則をしめし、細胞が充実して集団状となるものがよくみられ、次にいう類表皮癌の多形型との区別が困難となる。しかしより腺様構造に重点を置いてみるべきでありこの点よりわずかに区別しうる。一般にこの形のものが多い。癌巢中の二次的変化をうけない發育中の場所を観察することが重要である。低分化型：癌細胞は不規則に雑然と存し、個々の細胞は異型性がつよく、大小不同であり、未分化細胞癌との区別が困難である。しかし、細胞は部位によりわずかに管腔形成能を示すものがみられることにより決定しうる。一般に間質は未分化細胞の場合よりも細胞群の間に侵入している場合が多い。肺胞上皮型：腺癌の一部として肺胞上皮の発生したごとく、肺胞壁に細胞がならび、進展しているものをみる。これらは転移によるものが多いが、明らかに細気管枝より癌化がはじまり肺胞内にむかって進展し、肺胞壁をおおっているものがみられた。この場合セン毛をもつことにより明らかに細気管枝癌がいわゆる肺胞上皮癌といわれるものの一つになることがわかる。

(B) 類表皮癌：分化型：これは表皮のごとき基底細胞より棘状細胞→角化の過程をみるものをいう。またこの過程をとらずともこの傾向のあるものもいう。角化はあるもの、ないもの色々あるが、分化の基礎にはならぬ。多形型：このものは細胞に大小の差がつよく、粘液形成をみるもの、ケラトヒアリン顆粒をもつもの、など多形性をしめすが腺腔形成がどこにもみられず多分に角化の傾向をみる。しかし腺癌の多形型との区別は困難である。低分化型：これは基底細胞に似た菱型のクロマチンの濃い細胞が密集して存するが、間質が多く、細胞も突然角化現象を起したり、互に抱合する如き形もとるので未分化細胞癌と区別できる。

一般に腺癌と類表皮癌は混在して発生することが多いので、これらの多形型を強いて分類区別することは困難である。ただ、棘状細胞の存在は区別しうる一つの指標となるのではなからうか。

次には以上にのべた分類に入れられないものを未分化細胞癌として、4つに分けた。

(C) 未分化細胞癌：燕麦細胞型：燕麦のような形をした小さいクロマチンの濃い原形質の

乏しいものが多く、時にはクロマチンの淡いものもある。また細胞のやや大きいものもある。細胞は雜然と密集し、間質はほとんどない。また太い結合組織が樹枝状にみられることもある。小円形細胞型：リンパ球大のものでクロマチン濃く原形質はほとんどない。間質は燕麦細胞同様ほとんどみられない。大円形細胞型：これは非常に少く、単球大の核をもつ。時々クロマチンの淡いものもある。一般に無構造に密集している。多形細胞型：大小の異型性がきわめてつよく粘液形成能もあり、無構造に存し、間質乏しく肉腫様にみえる。

一般に未分化細胞癌は肉腫様の構造をもつから肉腫とみられる例もあるが、その細胞中に突然角化能をみるもの、腺腔形成をしめすものなどがあって上皮性という証拠になる。また未分化細胞癌はこの型がそれぞれ混在して存する場合が多い。その混在率もまちまちであって極型もみられる。

かくのごとく三型に大別してその内容を分析してみた。しかし、この三型の中前二者はそれぞれ別個の例にあるのみならず、共存する例もかなり多いので、この点より組織学的分類に困難を感じるのである。

附 講

武田勝男：従来3型の肺癌組織像の分類は問題はあるが私は古く未分化癌から腺癌を1本におき、その途中から扁平上皮化を生ずるので「ト」の字型分類を提唱して従来の「Y」型分類に代えたことがある。この「ト」字型配列で肺癌の組織像とその分化過程を容易に理解できると思う。

今井 環：肺癌の組織型をうねんする場合、手術例に比べて剖検例にいわれる低分化型というものが多く、という事実を念頭においておく必要があると思う。

105. 所謂 Alveolar Cell Carcinoma について

今井 環, 遠城寺宗知 (九州大学医学部病理学教室)

On the So-called Alveolar Cell Carcinoma

TAMAKI IMAI, MUNETOMO ENJOJI

最近当教室の剖検例および徳島大学、広島赤十字病院、飯塚病院の御好意で頂きたいいわゆる alveolar cell carcinoma 7例について報告する。肺の肉眼的ならびに組織学的所見および転移状況の概略は表に示す通りである。

本腫瘍は従来より肉眼的に多発結節型とびまん型とに分けられているが、私どもの例では多発結節型2例、びまん型2例、混合型3例であった。びまん型と称されるものを大きな組織切片として詳検すると、すでに一部の人が示唆するように、すべて小結節の多数が密に相隣接したがためにびまん性に見えるに他ならないことがわかる。

組織学的には腫瘍実質は肺胞壁に沿ってなほ円柱状ないし立方形の細胞から成り、これが
[GANN, Vol. 46, 1955]

症 例 番 号	姓 年令性	肺 の 肉 眼 的 所 見	癌実質型			癌細胞群 を入れた			肋 膜 肺 腫 門	リンパ節転移				臓器転移				
			腺 癌 型	中 実 癌 型	び まん 癌 型	細 気 管 支	リン パ 管	血 管		肺 門	縦 隔 洞	鎖 骨 上 窩	後 腹 膜	胃 周 囲	肝	膵	腎	腹 膜
1	平木 42才♂	左 多発結節 右 多発結節	卅	+	+	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	日原 95才♂	左 多発結節 右 多発結節	卅	卅	+	+	+	卅	+			?					?	
3	永沼 30才♂	左 びまん 右 多発結節	+	卅	+	+	卅	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	香 60才♀	左 びまん 右 多発結節	+	+	+	+	卅	卅	+	+				+				
5	望月 35才♂	左 多発結節 右 びまん	+	+	+	+	+	卅	+	+	+	+	+			+		
6	泉木 52才♀	左 びまん 右 びまん			不			検								+		
7	重本 41才♀	左 びまん 右 びまん	卅	+		卅	+	+	+	+	+	+	+			+		

しばしば乳嘴形成を伴う腺癌型をとるものが多い。しかしながら、この他に中実癌型あるいはさらにびまん癌型の癌実質も認められる。その際腫瘍細胞発育部の肺胞構造がよく保たれていて、これが本腫瘍の特徴の一つとされておるが、このような所見は通常の塊状型肺臓癌の腺癌型のものにも認められるのみならず、気管枝原発性扁平上皮癌の或例にもまた全く同一の肺胞内発育を示すものが認められ、この所見から本腫瘍の肺胞上皮起源を直ちに認容することが困難なのがある。各小結節を詳しく観察すると一定の構築を有することがわかる。すなわちその多くは中心に細気管枝および動脈枝の断面を有し、結節中心部では癌実質は定型的腺癌型を示すが、辺縁すなわち発育先端部に向うに従い、低分化的中実癌型ないしびまん癌型などのいわゆる簇出像を呈することが多い。この後者の像は、私どもが癌発育 Schub の組織像として指摘してきたものに一致するのであって、上記肉眼的にびまん型を呈する部ではこのような簇出発育が一般に広く拡っている。その他なお、私どもが同じく癌発育 Schub の典型的組織像として指摘したいいわゆるリンパ管内蔓延の像が各例において末梢気管枝あるいは血管周囲に多少とも著明に認められる。上述の肺内癌結節は肺全葉を通じてほぼ一様に散布され、その大きさも豌豆大以下に止まり、比較的短期間内におよそ換を一にして増殖せる如き像を示すが、従来、これが多発性に見なされた根拠の一つとして他に原発巣に擬すべきものの発見の困難性

が挙げられている。しかるに私どもの各例の全肺を 1 cm 内外おきに薄切して詳検すると、これら小結節の他、1カ所（1例では2カ所）に小指頭大ないし鳩卵大の比較的古い中心壊死あるいは中心線維化を伴う癌病巣が認められ、あるいは通常の原因性気管枝癌と同様の像を呈する部が認められる。私どもの検索ではいずれもその中に気管枝軟骨が認められ、これが極めて不規則な配列を示すものもあった。これら大なる病巣は Watanabe, Dietrich, Herbut, Simon らによっても記載されておる。かかる病巣は、これを Herbut らが主張する如く、直ちに原發癌に擬することは仮に早計であるとしても、少くとも全肺にほぼ均等に分布した小結節に比べれば、明らかに年齢を異にした古い病巣であるということには間違いないと思われる。すなわち叙上 Schub を表わすと思われる組織学的所見とこれとを総合すれば、これら古い癌病巣が源となり、腫瘍細胞が比較的短期間に肺内に散布されたのではないかという疑も起り得る。しからば、これをこのように推定するとすれば、その散布の径路はいずれであるか。この点に関して各結節を詳検すると、その中心に認められる末梢細気管枝が癌細胞によって塞がれていることが多く、また連続切片によると気管枝末梢部の内腔につまった癌細胞群がこれよりさらに肺胞内へ増殖しつつある像もまた認められる。また比較的末梢の気管枝周囲あるいは血管周囲のリンパ管内を増殖せる癌細胞が直接その周囲の肺胞内へ舐つたと推測しうる所見も時に認めることが可能である。この他なお、田内教授の示した肺動脈枝の内腔あるいは管壁に癌細胞を認めるという所見にもまた遭遇するが、私どもの例ではこれは比較的稀である。従って、私どもは、肺内転移径路としては気道性および局部的リンパ行性径路の可能性およびその頻度もまた決して少なくないと推定したのである。

以上の如き所見から、いわゆる *alveolar cell carcinoma* といわれるものには原因性気管枝癌の発育 Schub に関連して比較的短期間に生じた多発性気道性、あるいは局部的リンパ行性肺内転移に基づくものが少なくないのではないかと思うのである。（文部省科学研究費による）

附 議

田内 久： いわゆる *Alveolar cell tumor* を厳格な意味にとれば *Alveolar cell tumor* というものは少くとも昨年私共が検索した範囲ではないことはすでに報告した通りです。

太田邦夫： いわゆる *Alveolar cell carcinoma* に特異な位置を与えて、これを論ずる場合、まずその転移について確実な定義の下に出発する必要があると考えられる。今回お示しになった諸例は一般腫瘍と區別して特徴づけられるものがない。少くとも文献上の定型例とはことなっていると考える。

宮地 徹： 太田教授が指摘されたように、肺胞上皮腫はその定義をあきらかにしておかねば議論が混乱してくると存じますが、私どもは昨年気管支癌を集めて研究する機会をえたとき、この腫瘍は腺癌のうちにいれられるべきものであるが、やはり特異な形態を示す腫瘍と考えるべきであるとし、腺癌のうちの小気管支癌 (*Bronchiolar Carcinoma*) として分類いたしました。その根拠は、1) 剖検にみられるものは多くは両肺にビマン性あるいは小結節状に分布している（外科的に周辺に単発したものを経験した）。2) 他臓器からの転移癌ではない。3) 肺内の原發部位は剖検時には不明なものが多い。4) 組織学的にはきわめて特徴のある像を呈し、多少の肥厚を示すが肺胞壁はそのまま保存され、その上に円柱状、立方

状細胞が一層に排列しているときには円柱上細胞にセン毛がみられるものがある、というような諸点であります。以上の肺胞上皮腫（小気管支癌）の定義ともいふべきものは、Swan あるいは Storey に従ったものであります。こういう考え方からみますと、本日今井教授の示された標本は、すべてそのままうけとりにくいような感じがいたします。肺腫瘍のうちでは、この小気管支癌がもっとも興味がかり、議論も多いものでありますから私見を申し上げます。

田内 久： この種の腫瘍が転移性であるとの御考えには全く同感です。ただ転移方式についてであります。動脈の中の癌細胞の有無が直ちに血行性転移を肯定あるいは否定する根拠にはならないと考えます。というのは私どもがすでに報告したように、血行性転移は動脈内由来よりもむしろ毛細管内由来であり、しかも同一の腫瘍であってもその腫瘍細胞の血中の存在様相の差によって、ある時には動脈内に栓塞するが、あるときには動脈内に認められず、毛細管内のみにしか見られない場合がしばしばあることを知っています。

今井 環： 田内教授へ；私どもは、血行性転移に関する貴説には傾聴をおしむものでない。ここでは、むしろ気管支行性転移、局部的逆行性リンパ行性転移の頻度も相当高いのではないかという点を指摘したいのが主眼の1つである。ただ、血行性転移を論ずる場合、肺内の多くの結節が末梢気管支を中心としていること、および上述の如く、新しい結節が多いと思われるので、その中心をなすべき場所（血管内とか気管支とかの）になお比較的新しい癌細胞が残っており得る可能性も少くないのではないか、ということも考慮の価値があるのではなからうか。

太田教授、宮地教授へ； alveolar cell carcinoma の定義に関する御質問は、私どもだけでなく、この名を用いようとするすべての人にとって、痛いところであり、むしろ御造詣深き両教授の御見解をこそ承って参考としたい。私どもの見るところでは、このものは一方単発の腺癌型のものに対し、他方多発性の他型のものに対し、判然たる境界線を設けることが困難である。これが、いわゆる alveolar cell carcinoma なるものの特徴でもあり得ると思う。

宮地教授のいわれるような定義を設けること自体は容易であるが、何の目的をもって、特にそのようにはっきり定義するか、むしろそれを疑いたい。私どもの今回の報告例は、従来諸家がこの名にて報告せるものと、多くの点で一致せる例だけに止めたのであるが、このほかになお多くの近接所見の例のものもある。私は、このような名前は当然他の適当な名に改めらるべきではないかと思っており、宮地教授型のものも、残さない方がよいのではないかと思う。

106. 胃の非癌腫性腫瘍：切除胃についての組織学的 および統計的研究

松本昭三、太田邦夫（癌研病理）

Gastric Neoplasms Other than Carcinoma: a Histologic and Statistical Study on 1235 Resected Stomachs. SHOZO MATSUMOTO, KUNIO OOTA

1947年～1954年の8年間に、癌研究会附属病院外科において、臨床的に胃癌として切除された約1,000例の胃材料から、主病変として、12例の非癌腫性悪性腫瘍（Reticulum cell sarcoma 6例, small celled lymphosarcoma 1例, Leiomyosarcoma 4例, malignant melanoma 1例）をみとめた。その他、偶発性所見としての良性腫瘍（Leiomyoma 6例, adenoma および Hamartoma）が得られたので、材料を供覧し、組織発生についての考察、胃癌例と対比した胃粘膜の病変について述べた。

107. 胃潰瘍癌の初期像に関する研究

梅原 裕, 小笠原 雅 (弘前大学医学部病理学教室)

Histological Studies on the Early Stadium of the Cancer from a Stomach Ulcer.

YUTAKA UMEHARA, TADASHI OGASAWARA

胃潰瘍は胃癌の前駆状態の一つとして一般に重要視され、それに関する研究は枚挙に暇がない。しかし未だ議論の余地はある。われわれは前癌状態としてのさらに確実な証拠を求むべく研究を進めた。研究材料は癌の有無にかかわらず、明らかに潰瘍を認めた 156 例の手術剔出標本で、これは弘前を中心として、青森・秋田両県の各病院から恵与されたものである。

研究の初期には潰瘍縁の粘膜の肥大増生や、細胞の異常配列や、旺盛な細胞分裂を見て、これらが癌に移行するものだろうと一応考えて見た。しかし研究の進むにつれ、これらを前癌状態と見るのは、胃癌は胃潰瘍から移行するものという前提の下に検査せる結果ではあるまいかとの疑問が起きてきた。それでこの先入観を捨てて、検査をやり直して見たが、その結果、潰瘍は癌の発生に対して第一義的の意味は持たないという結論に達した。以下その論拠を述べ、大方諸賢の御批判を乞う。

156 例を肉眼的ならびに純組織学的所見を基として、次の如く分類して考えて見た。

A) 癌があり、その組織の壊死脱落によって潰瘍ができたと思われる例。これに属するものは 26 例で、その中 3 例は次記の B の状態も併存する。これらの例では潰瘍の縁・壁・底ともにすべて癌組織が見られ、筋層の中は広くなり、かつ癌が底部深く侵入した場合でも、筋層が断裂して残っている場合が多い。

B) 既存の潰瘍壁に後発の癌が浸襲したと思われる例。これに属するものは 4 例、その中 3 例は前記 A の状態を併存する。これらには潰瘍の一部に癌の浸襲を受けない場所があること、壁においては筋層断端が粘膜の方向に彎曲突出すること、底壁内動脈の内膜肥厚乃至閉塞性動脈内膜炎、切断神経腫その他の変化を著明に示すこと等を大体具備しているものを編入した。

C) 潰瘍縁の粘膜が著明に異型増殖を示して、初期癌を疑わしめる例。これに属するものはただ一例である。この例で異型増殖を示すのは再生粘膜先進部よりわずかに離れた粘膜内である。ここでは細胞分裂が極めて旺盛、細胞の大小不同著明で配列が乱れている。また周辺粘膜も肥大状態を示している。人によっては肥大増生の域を脱しないと見るかも知れぬが、われわれは初期癌を疑っている。ただし断言し得る根拠は捉え得ない。

D) 潰瘍のみの例。これに属するものは 128 例で、その中 114 例はいわゆる胼胝性潰瘍で

あり、他の 14 例は潰瘍が粘膜下組織に止るものである。1 例につき数カ所の顕微鏡標本を作って見たが、癌化は見られない。しかし潰瘍縁附近の粘膜の肥大增生は 104 例に見られた。これを前癌状態と見るか否かははなはだ疑問である。われわれは単なる肥大增生と見たい。強いてこの中から前癌状態を求めるならば、次の 7 例を挙げたい。第 1 例は潰瘍周辺の健全粘膜下組織に腺腫様像を見るが、この例は同様の組織を相当広範囲に認めた。それでこれを初期癌と見ても、その原発は潰瘍縁からとは言えない。第 2 例は潰瘍縁の粘膜下組織中に前述同様の像を認めた。これは粘膜層から延びてきたような状態を示すので、あるいは初期癌の範疇に入れるべきかも知れぬが、細胞は一般に活性に乏しく、配列もまた正常に近い。他の 5 例は粘膜再生の場合に粘膜固有層に相当すべき肉芽組織の形成が悪く、また粘膜筋層に相当すべき線維の発達も悪く、再生上皮が結合組織あるいは筋線維間を異状に延びているものであるが、細胞は活性に乏しく癌とは言えない。

考按： A の状態では潰瘍が前駆しなかったか否かが問題になる。もし前駆したとすれば、その潰瘍は粘膜下組織に止まり、筋層まではほとんど達しなかったものと思われる。もしかかる潰瘍から癌ができるとすれば別問題であるが、現在問題になっている「潰瘍と癌」の潰瘍は大方胼胝性潰瘍のことのようである。翻って胼胝性潰瘍からの癌化が疑われる例を強いて求めるならば B の 4 例、C の 1 例、D の第 1・2 例、計 7 例である。これは B・C・D の総数 133 例の 5% である。この中 B の 4 例、D の第 1 例は前述のように潰瘍縁から果して原発したかどうか疑わしいものである。それでも潰瘍癌の意味を「潰瘍の存在のために、その附近一帯の粘膜から癌は発生し易い」と解釈するならば、この 7 例は潰瘍癌の範疇に入れてよいものと思うが、もし潰瘍癌とは「潰瘍縁乃至潰瘍底から発生するもの」と解するならば、わずかに C および D の第 2 例に過ぎない。いずれにせよ潰瘍に関係して発生する癌は極めて稀であると言え得る。

結語： 以上の成績から次の如く結論する。1) 胃潰瘍は胃癌に対し第一義的な意味をもつとは考えられない。2) 従来胃潰瘍と胃癌とが密接な関係にあると考えられていたのは、両者の好発部位がたまたま一致しているためであろう。

附 議

今井 環： 胃潰瘍に癌が合併する頻度について、1% から 100% までの報告があるが、一般に頻度が高いといわれておる。この点どうお考えか承りたい。

梅原 裕： 多くの研究発表の結果を見ますと胃潰瘍癌の発生頻度は 0~100% という広汎な頻度率を示しているので実はこの点に疑を持ちましてはじめた研究でありましてかかる広汎な範囲の頻度率の出たのは各研究当事者の解釈のしかたによると思いますがこのたびの私達の研究結果から申して極めて低率を示しましたのでこれも潰瘍部の周辺部という相当広範囲にわたる粘膜より原発した例も入れて 5% でさらに一層厳密に解釈して潰瘍壁と基底部との境界部に原発せるものとするならば 1.5% 内外という結果になるのであります。この研究はなお例を増して低率の確実なところのデータをもつて発表し得る機会を得れば幸と存じます。

108. 粘膜癌より見た胃癌の組織発生について (第5報)

村上忠重, 中村暁史, 鈴木武松 (昭和医科大学外科教室)

On the Histogenesis of Gastric Cancer Based on Observations on Cancer in Situ (5th Report).

TADASHIGE MURAKAMI,

SATOSHI NAKAMURA, TAKEMATSU SUZUKI.

われわれは昨年度の本総会席上 (同題第4報) において, 1例の胃ポリープ癌を連続切片によって追求した所, その多くの癌性腺腔がわれわれのいう側枝型発生 (第3報) の形式をとって発生していることを確めた。この側枝型の発生形式は, 同じく昨年度 (第3報) に報告した胃粘膜内における腸上皮の発生形式すなわちいわゆる *in situ* の発生とは明らかに異っているので, ここに癌腫は化生とその組織発生を全く異にするといえるのではないかという一つの命題が生れた。このことを一層確めるために, すでに第1 (ポリープ癌), 2報 (潰瘍癌) に報告した各例の連続切片を見直し, さらにまた新しい潰瘍癌の他の1例に, 同じ手技を加えて腺癌の発生像を検討し, その窮極の姿を求めた所, これらの3例とも最小の癌細胞群はいずれも再生または増殖せんとする新しい腺腔の最深部, すなわち最尖端にのみ見出されることを証明し得た。先のポリープ癌の側枝発生形式もまた, 既存の腺腔の頸部から新しく増殖せんとして分枝した腺腔の尖端部が癌に変わったと解釈すれば, その成り立ちを極めて滑らかに説明し得る。ここにこれら4例の発生像を供覧する。以上から新しく発生しつつある腺腔の最尖端部が癌発生をもたらすという考えは4例の腺癌の発生像に共通して当嵌まるということが出来る。しかも4例の中の2例は潰瘍癌, 他の2例はポリープ癌で, 一般には発生の機転として対蹠的な関係にあると考えられている2種の胃癌である。従って以上の腺癌の組織発生の形式は胃癌一般に当嵌まるものと考えてよからう。また新しく発生しつつある腺腔の最尖端はとりも直さずその腺腔の増殖中心に当るから, 癌の発生はそのような増殖中心に起るとも, また特に細胞分裂が強く行われる部分に起るとも表現し得るであろう。しかしてこれらの考えはこれまで一般に癌細胞の発生機転として漠然と抱かれていた考えに一致するものであるので, われわれはその考えを実証し得たと考えてよいと思われる。

吟味すべき要点としては次の諸点が考えられる。

1) 以上の発生形式は胃癌の発生形式として唯一のものであるか否か? 4例の中3例において発生したばかりの癌細胞は胃小窩上皮と隣接し, 他の1例 (潰瘍癌) では偽幽門腺の腺部一副細胞と隣接している。偽幽門腺の解釈に多少の問題は残るが, これらの癌と隣接する非癌性の上皮細胞は, 一応胃にとっては固有の上皮細胞である。従って上述の腺癌の発生形式は

これら胃の固有の上皮細胞が増殖または再生される際の増殖中枢に限定して考えておいた方が安全である。今一つの癌発生機転として化生した上皮細胞すなわち腸上皮ならびにそれに類する上皮細胞(胃の化生した上皮細胞の種類については未だ満足すべき記載がない—第3報参照)の悪性度ならびにそれらからの癌瘍が考えられる。かかる癌瘍の形式については目下検討中で、発表を別の機会に譲りたい。

2) 充実癌の発生形式との比較。上述の胃の固有の上皮細胞に認められる癌瘍の形式はこれまで(第1報)に報告した充実癌の発生形式ともよく一致する。これについても別の機会に検討するつもりである。

3) 腺癌の発生点として供覧した極小異型細胞群が果して癌であるか否か?。この判定は実際にはほとんど不可能であると思われる。しかしそれらはいずれも多少の核分裂像と異型性を備えている。そして周囲にあるもっと大きな異型細胞群—それらは腺癌と判定され得ると思われる—と全く同じ染色性を示している。このような比較によってようやく癌細胞と推定されるが、しかしもしその同一視が不適當であるとしても、その近くにある明らかな癌細胞群も少くともこれらと同じ発生形式を踏んで発生したと考えることは許されるであろう。

(文部省科学研究費による)

109. 胃癌の肝臓転移について(第2報)

On the Liver-metastasis of Gastric Carcinoma (II).

ATSUSHI FUKUYOSHI

福吉 温 (名大病理)

腫瘍の肝臓組織内転移についてその発生の機構を研究せんとし、胃癌 25 例の肝転移構成の状態を検索し、次いで特殊の状態の下に腫瘍の肝転移について動物実験的観察を施した。

胃癌 25 例中、肝に転移を見、しかもそれが明らかに脈管性に発生した転移と認められた例は 10 例、癒着による連続性転移は 2 例であった。この 2 例はいずれも粘液化の強い単純癌であった。しかして幽内前庭部に原発部を有した例は肝転移の頻度が他のものに比してやや高い。胃癌では硬性癌あるいは膠様癌であっても浸潤瀰漫性の発育を見る例では脈管性肝転移が比較的少い。組織学的には腺癌型を有する例の中 77 % に肝転移を認め、膠様癌は私の観察例ではすべて転移が陰性であった。今井教授のいわゆる C. P. L. 分類と転移頻度との関係は原発巣が L 型像を有し、しかもその程度の強い例ほど転移頻度が大きく、定型的 C 型の例においては肝転移を認めた例がなく、原発巣の C. P. L. 分類によってその肝転移の発現を幾分なりとも

表1 C. P. L. 分類と転移頻度との関係

C.P.L. 分類 (原発部)	肉眼的肝転移度	C.P.L. 分類	肉眼的肝転移度
C _{II} P _{III} L _I	—	P _{II} L _{III}	卅
C _{II} P _{III} L _I	—	P _{II} L _{III} (2例)	卅
C _{II} P _I	—	P _{III} L _{III} (2例)	卅
C _{II} P _{III} L _{III}	+	P _{III} L _{III}	卅
C _I P _{III} (3例)	—	P _{II} L _{III}	卅
C _I P _{III} (2例)	↗ ↘ (-例, +)	P _{II} L _I (2例)	—
C _I P _{III} L _I	↗ ↘ — (-例, +)	P _{II} L _I	—
P _{II} L _I	—	P _{II} L _{III}	卅
P _{II} L _{III}	+	計 25 例	

予測し得る。次に間質との関係は炎症細胞反応，結合組織増殖，腫瘍浸潤性増殖，腫瘍リンパ管内蔓延，腫瘍の変性壊死等の項目についてそれぞれ検索したが，特に転移形成に対して新しい知見を加えることができなかった。

次に私は肝内脈管系，すなわち葉間静脈，中心静脈，肝毛細管について転移形成例および非転移例において腫瘍細胞栓塞の有無およびその頻度ならびに脈管壁，洞内皮等の変化を全葉から多数の組織片を取って検索した。かくして得た成績は肝転移の構成例で転移巣の認められない部分を検した成績では全例に腫瘍細胞栓塞を肝内脈管系内に認め，特に葉間静脈および肝毛細管に多くを，中心静内には少ない。また肝内動脈系内には認められなかった。栓塞状態はほとんどの例が clump 型あるいは cluster 型を示し，Sinusoid 内のものは Sinus の壁を破壊して肝索内あるいは周囲に浸潤性に増殖する傾向を有す。また静脈管内でも増殖分裂像を呈するものが多いが，癌性閉塞性内膜炎の像を認めた例はない。

表2 肝脈管系内腫瘍細胞発現頻度とその態度及び肝間質所見 (肉眼的肝転移例について)

症例	原発巣 組織像	C.P.L.	肉眼的 肝転移 度	肝内脈管系	肝間質	洞内皮
				葉間静脈 中心静脈 肝毛細管 結節形成	栓塞態度 変性 増殖	リンパ球浸潤 増生 増生剥離 変性 壊死
1	腺癌	P _{II} L _{III}	卅	卅 — 卅 +	— 卅	— — 卅 卅 +
2	〃	P _{II} L _{III}	卅	卅 — 卅 —	卅 卅	— — — 卅 卅 —
3	〃	P _{II} L _{III}	卅	卅 — 卅 +	卅 卅	— — — 卅 卅 —
4	〃	P _{II} L _{III}	卅	卅 — 卅 —	卅 卅	— — — 卅 卅 —
5	〃	P _{II} L _{III}	卅	卅 + 卅 卅	卅 卅	— — — 卅 卅 —
6	〃	P _{II} L _{III}	卅	卅 卅 卅 卅	卅 卅	— — — 卅 卅 —
7	〃	P _{II} L _{III}	卅	卅 + 卅 卅	卅 卅	— — 卅 卅 卅 —
8	單純癌	P _{II} L _{III}	卅	卅 + 卅 —	卅 卅	卅 — — 卅 卅 —
9	〃	C _{II} P _{III}	卅	卅 卅 卅 卅	卅 卅	— — — 卅 卅 —
10	〃	P _{II} L _{III}	卅	— — 卅 +	卅 卅	— — — 卅 卅 —

次に肉眼的に転移のなかった 12 例では肝内脈管系内に腫瘍細胞の栓塞像と思われる像を認めた症例は 8 例あり、その中、葉間静脈内に 6 例、中心静脈にはわずかに 2 例、肝毛細管内に 4 例あり転移形成例に比し栓塞細胞の数は少く、clump 型あるいは cluster 型を示せるものではなく、そのほとんどが Pair 型あるいは Single 型であり、いずれも核が濃縮あるいは空泡化または胞体の消失して裸核になれるものなど変性破壊像が著しく、脈管内において増殖發育像を示すものは認めない。恐らくかかる栓塞細胞には転移巣構成の能力が無いのであろうと思われる。また間質の所見としては転移肝のそれに比しリンパ球、プラズマ球の浸潤が多かった。洞内皮もやや増生の傾向は見られるが、多くの例では剝離し、変性像を有した。

表 3 肝脈管系内腫瘍細胞発現頻度とその態度及び肝間質所見 (肉眼的非転移例について)

症 例	原 発 巣		肝 内 脈 管 系			栓 塞 態 度		肝 間 質		洞 内 皮		
	組織像	C.P.L.	葉間	中心	肝毛細管	変 性	増殖	リンパ球浸潤	増生	増殖	変性	剝離
1	單純癌	C _{II} P _{III} L _{II}	+	—	—	核濃縮裸核	—	+	+	—	—	+
2	〃	P _{III} L _I	+	—	—	裸核	—	—	±	—	+	+
3	〃	C _I P _{III}	+	+	+	空泡核	壁浸潤	+	+	—	+	+
4	〃	P _{III} L _I	—	—	+	裸核 (++)	—	+	—	—	+	+
5	粘液癌	C _{II} P _{III} L _I	—	+	+	空泡化	—	—	+	—	+	+
6	粘液癌	C _I P _{III} L _I	+	—	—	裸核 (++) 空泡化	—	+	+	—	+	+
7	腺癌	C _I P _{III}	+	—	+	核濃縮	—	+	+	—	—	+
8	〃	C _I P _{III} L _I	+	—	+	裸核	—	+	+	—	—	+
9	粘液癌	P _{III} L _I	—	—	—			+	+	—	+	+
10	〃	C _{II} P _{III}	—	—	—			+	+	+	±	—
11	單純癌	C _I P _{III}	—	—	—			+	—	—	—	±
12	〃	C _I P _{III}	—	—	—			+	—	—	+	+

以上の腫瘍細胞栓塞の状態から見ると転移肝においては肉眼的にわずか 12 個の小なる肝内転移巣を認むる症例でも、肝内脈管系に多数の clump 型の栓塞を認め、増殖の傾向を示す所見上からして一度、肝内に脈管性転移結節を形成するや、それに引きついで多数の転移巣が構成されることの可能性が考察される。また肝に転移構成の招来しない例では、腫瘍細胞がたとえ脈管性に到来しても個々に分離されて Single 型あるいは Pair 型となって肝に到来するかあるいはたとえ clump 型または cluster 型の形で肝に到達しても、直ちに変性破壊し、肝外に流出されるものと考えられる。

一般に転移巣の構築に際しては宿主の全身的要約と局所的変調がその成否を左右すると考えられるが、以上の胃癌剖検例における肝所見の考察結果から肝転移巣の構成に対し肝内網内系および間質内間葉系細胞の機能が何らかの意義を有するものに非ざるかを思考せしめる。かかる観点から生体染色色素であるトリパン青がその皮下注射により網内系細胞に結合した長期

投与によりラッテ肝に細網細胞の異常増殖を招来することが報告され、教室の岩瀬はさらに DAB 発癌過程に対しては、ト青が抑制的に働くことを確認している。この知見を参考としてト青で前処置を施したラッテに実験的に癌細胞を門脈内に移入せしめ、肝内における移入癌細胞と肝組織とにト青およびそれによって増生した肝内網内系との関連性、および構成転移巣への影響を観察せんとして次の実験を行った。100 瓦以上のラッテを用い次の三群に分ち、前処置後、純培養状態と思われる移植後 8 日～12 日の腹水肝癌を 0.9% 生理的食塩水で 10 倍に稀釈し、その 0.25cc を肝内部の近くで分枝する直前の門脈内に注入した。

第一群。1% ト青滅菌蒸留水溶液を体重 100 瓦に対し 1.0cc の割で 7 日～14 日の間隔で 5 回脊部皮下注射。第二群。同様ト青連続 5 日間脊部皮下注射。第三群。未処置（対照群）

第一群は最終注射後 21 日目、第二群は 1～2 日後、第三群は第一、二群注入材料と同材料のものを同様内脈内に注入して対照とした。

実験経過。体重は一般に術後 20～30 瓦減少し第一群においては 8 日目頃よりやや増加するも、第三群においては減少の一途を辿る。第二群においてはいずれも 4 日～8 日で肺炎を併発死亡。対照群にては試験開腹し、7 日目にすでに肉眼的転移結節形成を 5 日目に組織学的に腫瘍増殖発育、結節形成を認める例があった。生存せるものについては注入後 10 日～15 日にて開腹、肉眼所見を観察した。肝内腫瘍発育陰性例では、腹腔内に腹水を型の如く移植し個体的に陰性例なるや否やを検した。

実験結果。現在実験を重ねつつあるので、今回は 10 日以上生存した症例について述ぶ。第一群は 6 例中 4 例が 12 日以上生存し、肉眼的に肝はいずれも暗紫青色に染色され腫大し、質度はやや軟、2 例においては右葉あるいは中葉に対照例に比し極めて軽度かつ少数に腫瘍結節を形成し、組織的には腫瘍細胞の空泡化、核散乱、濃縮および結節中心壊死が強く、多くの結節は結締織性組織で囲繞あるいは置換されかつ周囲にリンパ球、細網細胞の増生浸潤を多く認め、洞内皮も増生、ト青色素をとり、腫大している。腫瘍結節の腫瘍細胞索が互に離断し、変性壊死し、結節の周囲から結合織組織が分枝状に結節内に増生し、ついには結合織で置換されるにいたっている。他の二例では肉眼的に結節の形成なく Single 型、Pair 型の栓塞像を洞内に認めた。第三群においては 9 例中 7 例に第一群に比し、肉眼的には極めて高度な腫瘍結節を認め組織学的にはいずれも腫瘍結節の変性壊死傾向が軽度で結合織の囲繞および細網細胞の周囲浸潤も認められない例が多く、腫瘍細胞の発育は旺盛を思わしめた。

110. 胃癌の組織化学的研究

河原 修三 (九州大学医学部病理学教室)

Histochemical Study of Gastric Cancer

SHUZO KAWAHARA

手術あるいは剖検によって得た胃癌 51 例を、剔出直後純アルコール固定を行い、Feulgen 反応、ピロニンメチル緑染色 (Brachet), ムチカルミン染色 (P. Mayer), PAS 染色 (Mc Manus), コロイド鉄染色 (Rinhart), アルカリフオスファターゼ染色 (武内) を行い、癌腫の発育の消長を中心とした組織像と、組織化学的所見とを比較検討し、次の如き所見を得た。

胃癌細胞の組織化学的所見は極めて多様である。個々の癌実質部を腺癌型、中実癌型びまん癌型、膠様癌型等に分けてみたが、これら各型によりその組織化学的所見が異なるのはもちろん、同一型の細胞においても、これが不同の場合があるのを認める。腺癌型においては、PAS 染色陽性度は、一般に腺腔に臨む癌細胞上層部に極めて強く出現するが、これは小房性腺癌型に最も強く、次で、円柱上皮性腺癌型、乳頭性腺癌型の順に陽性度が弱くなっており、アルカリフオスファターゼ染色は、円柱上皮性腺癌型では陽性度がやや強く、また乳頭性腺癌型、小房性腺癌型では弱い。腺腔内に脱落の細胞、あるいは凝固壊死細胞には、PAS 染色、アルカリフオスファターゼ染色陽性度が強い。また小房性腺癌型の癌細胞が、胃固有筋層内を間質反応を伴わず増殖するものは、肉芽間質を伴うものに比べ、Feulgen 反応、ピロニンメチル緑染色の陽性度が強く、アルカリフオスファターゼ陽性度が弱い、PAS 染色では両者間に著差を認めない。さらにこれら腺癌型実質部を根幹として続発性に低分化癌細胞の簇出をみ、しかもその部に間質反応を伴わない部（無反応性癌急進）では、簇出癌細胞に核濃縮、核崩壊その他の退行変性像を認むることなく、アルカリフオスファターゼ染色は不染に近い。しかし乍らその簇出部に新生肉芽間質を認める反応性癌急進の場合は簇出部癌細胞に核濃縮、核崩壊等の退行変性像を認むることが多く、アルカリフオスファターゼ染色陽性度が多少にかかわらず強く、Feulgen 反応、メチル緑染色陽性度の強い細胞が多いが、ピロニン染色陽性度は弱い細胞が多い。PAS 染色では無反応性急進、反応性急進の場合を問わず根幹部細胞、簇出部細胞の間に陽性度の差を認めない。中実癌型では一般に癌細胞の PAS 染色、アルカリフオスファターゼ染色の陽性度は極めて弱い、小胞巢性のものでその周囲に新生肉芽間質を認めるものでは、癌細胞のアルカリフオスファターゼ染色の陽性度の強いのを認め、また凝固壊死を来せる癌細胞では、PAS 染色、アルカリフオスファターゼ染色の陽性度が極めて強い。また、中実癌細胞よりさらに癌細胞が簇出しその部に新生肉芽間質の増殖を認める反応性癌

急進の部の癌細胞は、根幹部癌細胞に比べ、Feulgen 反応、ピロニンメチル緑染色、アルカリフオスファターゼ染色の陽性度が強い。びまん癌型は一般に、PAS 染色、アルカリフオスファターゼ染色の陽性度がやや強く、癌細胞相互間にも著しい強弱の差があるが、一般に癌細胞の退行変性像を認めるものにその陽性度が強度である。さらに、間質結合組織の新生を伴わない無反応性發育急進の部における癌細胞は、間質を伴う部の癌細胞に比べ、Feulgen 反応、ピロニンメチル緑染色陽性度の強いものが多く、アルカリフオスファターゼ染色では一様に陽性度が弱い。しかし乍らこの無反応性發育急進の部の癌細胞に粘液化を認むる場合、アルカリフオスファターゼ染色陽性度は必ずしも弱くない。膠様癌型では、ムチカルミン染色、PAS 染色、コロイド鉄染色の陽性度が極めて強度である他、アルカリフオスファターゼ染色陽性度の強いものがある。以上は、癌細胞が胃壁の組織隙を増殖する場合であるが、これがリンパ管内を増殖する場合には、該組織隙増殖の癌細胞に比べて、Feulgen 反応、ピロニンメチル緑染色の陽性度がやや強いものが多い。しかし、リンパ管内發育をなす癌細胞に退行変性像あるいは粘化等を見る部では、アルカリフオスファターゼ染色陽性度が強いのが普通である。

以上の如く、癌腫の組織化学的所見は、腫瘍実質の型のみならず、間質の状況によってもまた異なるのを認めるが、アルカリフオスファターゼ染色、Feulgen 反応、ピロニンメチル緑染色の所見が、癌發育の病期如何によっても、かなり顕著な動揺を示すのは興味ある所見であろう。

(文部省科学研究費による)

111. 子宮頸部腺癌：75 例についての報告及び特に腺癌の 扁平上皮化生に関する組織学的研究

田中 良、太田邦夫 (癌研病室東国歯大病理)

Adenocarcinoma of Uterine Cervix. A Study on the Histogenesis MAKOTO TANAKA, KUNIO OOTA

子宮頸癌における腺癌の発生頻度は充実性乃至扁平上皮型癌に比べて極めて少いとされている。癌研婦人科(一部放射線科等を含む)の最近五カ年間ににおける子宮頸部診査切除患者 4,648 人および子宮頸部の系統的検索を行った手術材料 660 例中より 75 例の子宮頸部腺癌を得たので報告する。発生頻度は診査切片中の全頸癌 1509 例中の 4.9%、手術材料の腺癌 31 例は全頸癌手術材料 323 例中の 9.5%である。

これらはすべて一層の円柱上皮から構成される完全腺腔形成の確認できたもののみである。例え腺癌であることが明らかであっても偽腺様型程度のものは除外したので系統的検索のもと

では子宮頸部腺癌は決して少ない。

組織学的には 53 例 (約 70%) が充実性乃至類表皮化傾向を合併したいわゆる混合型に属する。

残余は単一型で少く、その大部分が乳癌型傾向を有する。或る型では単一型をとり子宮頸管内膜に極めて似た型をとるが、他の型では充実性となりさらに非癌の類表皮化と同様の過程をとり次第に扁平上皮型癌と変らない組織像の占める部分が多くなる。先に充実性乃至扁平上皮型癌のかなり多数が円柱上皮起源であることを証明したが、腺癌の系統的検索により、扁平上皮型の子宮頸部癌の一部は明らかな腺癌からもできることがわかる。ことに頸腺部腺癌が表層において扁平上皮型の癌性被覆に移行する 5 例の早期癌の所見は文献上極めて稀であり、かつ上述の如き子宮頸癌の組織発生の裏付けに貴重な意義を有する。(文部省科学研究費による)

附 議

宮地 徹： まことに興味ある御研究で、臓器は異なるのでありますが、私どもが昨年発表しました気管枝癌の研究の結果と共通する点が多く、興味ふかく存じます。ひとつ、角化した扁平上皮癌も腺上皮由来とお考えになっているのだとしたら、それは腺癌から、腺癌が充実型となってあるいはならず角代するという、つまり直接の化生というよりも間接な経路もあるのではないかと存じます。

田中 良： 子宮体部癌、胃癌の際に見られる Adenocarcinoid のように定型的角化を伴ったものは認められませんでした。

太田邦夫： 子宮体部癌に方ける Adenocarcinoid はよい例と考へます。それよりもっと異型的な癌上皮を現在問題にいたして居ります。

112. 子宮 (体部) 内膜の前癌病変 (特に内膜異常増殖と Estrogen との関係)

品川信良, 斎藤義勝, 川崎安行, 須藤一成

**Studies on the So-called Precancerous Changes of Endometrium
(With Special Reference to the Postmenopausal Hyperplasia of
Endometrium and its Relation to Estrogen Metabolism)**

SHINRYO SHINAGAWA, YOSHIKATSU SAITO, YASUYUKI KAWASAKI,
ISSEI SUDO

(From the Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki Medical School)

The greatest interest in the etiology of endometrial carcinoma has been focused on the relationship between endometrial hyperplasia and carcinoma, and on the possible roles of estrogen in the development of endometrial hyperplasia and carcinoma. The writers studied these problems mainly based on the histological and clinical findings of endometria and ovaries of 165 postmenopausal women. At the same time, the glycogen content in the vaginal smears of these patients

were studied with the technique of Best's carmine stain as an indicator of the estrogen stimulation, and the possible sites of production of estrogen in postmenopausal period were discussed. The chemical estimations of estrogens and 17-ketosteroids excreted into urine were carried out in a few cases. All patients for study were beyond two years after the menopause, who had never been administered estrogenic substance after the menopause. In this paper the cases of true carcinoma of both uterine cervix and body were not involved.

The chief results obtained up to the present are as follows:

1. Twenty-eight of the 165 postmenopausal endometria were hyperplastic or

Table 1. Incidence of Postmenopausal Endometrial Hyperplasia

	Active Hyperplasia No. of Cases (%)	Inactive Hyperplasia No. of Cases (%)	Atrophy No. of Cases (%)	Total
Hysterectomized material	4 (12,1%)	7 (21,2%)	22 (66,7%)	33 (100%)
Curettaged material	2 (1,5%)	15 (11,4%)	115 (87,1%)	132 (100%)
Total	6 (3,6%)	22 (13,3%)	137 (83,1%)	165 (100%)

Table 2. Years After Menopause of Patients with Postmenopausal Endometrial Hyperplasia

No. of Years after Menopause	No. of Cases
2 ~ 3	11
4 ~ 5	4
6 ~ 10	8
11 ~ 15	3
16 ~ 20	2
Total	28

Table 3. Chief Clinical Findings of Patients with Postmenopausal Endometrial Hyperplasia

Clinical Findings	No. of Cases
Endometrial hyperplasia	9
Various ovarian tumors*	6
Uterine fibroid	5
Pyometra	4
Uterine fibroid and adenocarcinoma of colon	1
Mammary adenocarcinoma	1
Cervical erosion	1
Cystitis	1
Total	28

* The estrogen-producing or feminizing tumor is not contained.

proliferative phase-like, and especially in 6 cases of active type it was very difficult to differentiate from genuine adenocarcinoma (Table 1). Number of years after the last menstruation and the chief clinical findings of these 28 patients with postmenopausal endometrial hyperplasia were presented in Tables 2 and 3.

2. The ovaries of both sides of 14 patients with postmenopausal endometrial hyperplasia were removed surgically and examined histologically. The histological findings were classified in Table 4. It was noticeable that the histological pictures of so-called estrogen-producing tumors such as granulosa cell tumor was not found in any case of our material. The ovaries of the non-operated remaining 14 cases were not palpable in pelvic examinations as an ovarian tumor. The result of the research on morphologic evidence of cortical stromal hyperplasia, which is not dealt with in this paper, will be published elsewhere.

Table 4. Histological Findings of Ovaries of Patients with Postmenopausal Endometrial Hyperplasia

Histological Finding	No. of Cases
Senile atrophy	8
Pseudomucinous cyst	1
Serous cyst	1
Pseudomyxomatous cyst	1
Fibroma	1
Fibromyoma	1
Adenocarcinoma	1
Total	14

Table 5. Estrogen Activity or Glycogen Content in Vaginal Smears of Postmenopausal Women

Vaginal smear	Endometrium		
	Hyperplastic	Adenocarcinoma	Atrophic
Estrogenic	9	3	20
Non-estrogenic	3	1	36
Total	12	4	56

3. As a rule, the glycogen content in vaginal smears of women with postmenopausal atrophic endometrium was very little, but the vaginal smears of patients with postmenopausal endometrial hyperplasia contained an unusually great amount of glycogen resembling the so-called hyperestrinism (Table 5). Whether the chemically estimated values of estrogens and 17-ketosteroids excreted into urine of women with postmenopausal endometrial hyperplasia were increased

or not was not well known because our data on those values were unsatisfactorily little.

4. After the removal of both ovaries and uterus the glycogen content in vaginal smears decreased rapidly (in a few months) in many cases of postmenopausal endometrial hyperplasia. On the other hand, however, there were a few cases which did not show the discernible decrement of glycogen content in vaginal smears. Therefore, it may be concluded that the estrogen or estrogenic substance responsible for the increase of glycogen in vaginal epithelium may be produced both in ovaries without a feminizing tumor and in an extraovarian organ, probably in the adrenal cortex.

5. Among six patients of inactive hyperplasia who had been neither hysterectomized nor irradiated because of absence of any trace indicating the transition to or beginning of genuine adenocarcinoma, there has been no case that has changed cancerous secondarily in their post-hospitalized course of 12-6 years.

From these observations we are of the opinion that the postmenopausal endometrial hyperplasia cannot necessarily always be considered as precancerous. At least the presence of an inactive or benign type of postmenopausal endometrial hyperplasia, which does not develop to the genuine adenocarcinoma, is certain.

113. 乳腺・子宮・前立腺癌腫の酵素組織化学的研究

(第一報告)

河瀬 収, 林 正人, 下田健二, 緒方和宏

Enzymo-histochemical Studies on Cancers of the Mammary Gland, Uterus and Prostate. (Report 1)

OSAMU KAWASE, MASANDO HAYASHI, KENZI SIMODA,
KAZUHIRO OGATA

(Department of Pathology, Research Institute for Diathetic Medicine,
Kumamoto University)

Some reports have been already published in regard to enzymo-histochemical studies on human cancers, but none of them approached the problem systematically. In connection with studies on the metabolism of sexual hormones, the authors have examined cancers and "precancerous" lesions of mammary glands (61 cases), uterus (33 cases) and prostate (7 cases), and undertook enzymo-histochemical observations thereof. In "precancerous" lesions were included lobular hyperplasia of mammary glands, glandular hyperplasia and "pseudo-

erosion" of uterus, and hypertrophy of prostate. Hydrolytic enzymes studied were as follows: β -Glucuronidase (β -G) (Burton et al. '52), Sulfatase (S) (Rutenberg et al. '52), Esterase (E) (Nachlas et al. '49), Phosphamidase (PA) (Gomori '48), Acid Phosphatase (AcP), and Alkaline Phosphatase (AlP) (Takeuchi et al. '51). As some of the results were reported last year*, we describe here the problem from a slightly different point of view.

1. Lobular Hyperplasia of Mammary Gland. In cases of rather acute hyperplasia, glandular epithelia uniformly maintained high levels of the enzymic activities (e.g. β G, S.) But in chronic ones, in accordance with the various histological appearances, the activities were full of varieties, being generally high in epithelia of small, compact ducts, low in those of resting cysts. And as far as β G and S were concerned, the enzymic activities were considered to be low in chronic lobular hyperplasia. In lesions of fibroadenomas the activities were low at fibromatous sites and high in adenomatous epithelia. In male cases, essential difference could not be noticed but for some peculiar histochemical features owing to characteristics of histological patterns.

2. Cancer of Mammary Glands. The enzymic activities of cancer cells in newly developed carcinoma were markedly pronounced. In other forms, including carcinoma simplex, they exhibited usually more or less lowered levels with abundant fluctuations. As to the fluctuations of enzymic activities in carcinoma simplex, some observations were already described in the last report.

3. Cancers of Uterus. In cases of squamous cell carcinoma distinctive features were observed. Some of the enzymes (β G) showed little or no activity in nests but high in stroma, the others (S.E.PA) higher in nests.

It seemed to be interesting to compare these findings with the enzymic activities of the innocent stratified squamous epithelia at portio vaginalis, where the activity of β G was very low but that of S, E and PA were moderate. Moreover it should be pointed out that there was carcinoma simplex. Histochemical appearance of carcinoma simplex at portio vaginalis resembled that of squamous cell carcinoma there, though seasoned with irregularities more or less, and it was quite different from that of mammary glands in this respect. Considering the histochemical appearances in cancers from the histogenetical angle, these phenomena seemed to be understandable.

4. Hyperplasia and Cancer of Prostate. As far as examined, in hyperplasia the enzymic activities generally maintained high levels in the epithelia in small, compact glands but low in those of large cysts, as we have seen in lobular hyperplasia of mammary glands. But in cases of cancer fluctuation of activities became clear and the enzymic activities was enhanced in stroma.

5. The Stroma in "Precancerous" Lesions and Cancers. The enzymic activi-

ties of the stroma were influenced by many factors and showed considerable fluctuations. As a rule, it indicated higher levels in cases of cancers than in "precancerous" lesions. In cancers the enzymic activities of the stroma tended to parallel the quantity of newly formed collagens. Sometimes located in the vicinity of invading nests of cancers, the stroma of uninvolved tissues would often show high enzymic activities, especially with β G. Cell infiltration also elevated β G activity.

(文部省科学研究費による)

114. 乳腺の悪性腫瘍と良性腫瘍の組織学的並びに 内分泌学的関係

徳山英太郎, 沢田 彰, 溝田 成, 塚田恵一 (国立東京第一病院外科)

Histological and Endocrinological Relationship between Malignant and Benign Tumors of the Breast

HIDETARO TOKUYAMA, AKIRA SAWADA,
SHIGERU MIZOTA, KEIICHI TUKADA

(I) 緒言。昭和 20 年 8 月より 29 年 7 月までに当院を訪れた全乳腺疾患は 625 例で、急性乳腺炎は最も多く 243 例に達する。その内組織学的に検索し得た 249 例の内、癌 107 例、乳腺症 56 例、Fibrosis 37 例、線維腺腫 26 例である。これらの材料を、もとにして乳癌と乳腺症、線維腺腫と乳癌、乳腺症と線維腺腫との関係をのべ、さらに乳腺組織より Eosrogen 系ホルモン、Androgen 系ホルモンを抽出定量してホルモンの乳癌、乳腺症、線維腺腫の関係を追求して、これら疾患の成因に言及し併せて乳癌、乳腺症に対するホルモン療法を述べた。

乳癌について。乳癌の分類法は吉田教授の分類によった。Ad. papill が一番多く、Ad. scirr. がこれに次ぐ。年齢分布は 40 才、50 才代に最も多く全体の 70% を占めている。両側乳癌は 107 例中 6 例、同一乳腺組織中に 2 種類の異った組織像を有する乳癌は 21 例である。患者自身が腫瘍に気付いてから手術を受けるまでの期間が 10 年以上のものは 6 例ある。最長 38 年間である。

(II) 乳腺症について。Stewart の分類に従った。乳腺症 52 例につき各要素の出現率は Bl. duct., Scl. ad., apo. cyst が多く、年齢的には 30 才、40 才代に多い。乳腺症の病変の程度と年齢との関係は、更年期までは年齢とともに病的要素の数も各要素の呈する病変の程度も高度になる傾向がある。乳腺症の病変が高度になってついに乳癌に悪化変性するものと考えれば、年齢とともに悪性化の傾向が増すことを示すものである。乳癌が恐らく乳腺症から起

ったと考えられる3例がある。乳腺症中に線維腺腫様変化の存在するものが4例ある。これは線維腺腫と乳腺症との親和性を示すものでないかと考えている。乳腺組織中のホルモン含有量を測定すると両者はよく似た傾向を示すことから、その親和性が想像される。

(Ⅳ) 乳癌、乳腺症、線維腺腫の関係。乳癌 94 例中、同一乳腺内に乳腺症も存在するものは 25 例の多きに達するが、これの共存事実は乳癌と乳腺症とが密接な関係にあることを示す、一つの間接的証明と考えられる。乳癌を乳腺症を伴ったものと伴わないものとに2大別して考察すると、年令的分布に差を認めることができずとも40才、50才代に多い。乳癌の発生には乳腺症から悪性化すると否にかかわらず、年令という要素が重きをなすことを示すものである。ここで申し述べたいことは乳腺症は乳癌と共存するのみならず、線維腺腫 26 例中6例(23%)に共存する事実で、前述の乳腺症 56 例中に線維腺腫様変化の共存するもの4例(7%)と合せ考えて、両疾患の近似性を考えるに至った。さらに興味あることは線維腺腫様変化が乳癌の2例に認められること、線維腺腫 26 例中3例の *cystosarcoma phyllodes* を含むことは線維腺腫も悪性化する危険を示すもので乳腺症同様に前癌状態を考える必要があるのではなかろうか。乳腺症を伴った乳癌 25 例の平均年令は 46 才で、乳腺症 93 例は 39 才である。また線維腺腫様変化を伴った乳癌の平均年令は 44 才で線維腺腫 26 例は 34 才である。前者で7年、後者で10年の差のあることは、乳腺症および線維腺腫からの悪性化は7~10年の長い期間に起るもので、40才以上になって表われることが多いことを示すものである。臨床的に乳腺症の疑いで切除した93例中37例(39%)は単なる *Fibrosis* であった。乳腺症は乳癌と密接な関係にあることは前述の如くであるが、これを恐れるのあまり不必要な手術が行われる可能性がある。

(Ⅴ) 乳腺腫瘍組織中の性ホルモン。Kier の法に従がい、乳腺組織からホルモンを抽出し、紫外部波長光による吸収曲線濃度より含有ホルモンを測定するに、乳腺症と線維腺腫は同型を示し、ともに *Estrogen* の相対的増加を示すが、乳癌は増加を示さず異った像を示す。今までに乳腺症 23 例、乳腺線維腺腫 6 例、乳癌 7 例につき検査したが、詳細は本年内分泌学会で報告する。ホルモン関係からいえば乳腺症も線維腺腫とともに *estrogenic* のものであるが、乳癌になるとすでに女性ホルモンの影響を受けていないことを物語っている。

(Ⅵ) 乳癌、乳腺症の *Testosteron* 療法。乳癌、乳腺症のホルモン療法は古くから行われているが、乳腺症に *Testosteron propionate* 1回 150 mg の大量を5~6回使用する時、腫瘍が柔軟となり著効を認めるものが多いが、乳癌の場合は苦痛は去るが、腫瘍は変化しないものが多いことは、前述のホルモン学的所見と一致するものである。

宮地 徹：希望を申し上げますならば、センチ腺腫の悪性化という問題は、センチ腺腫の生検 (Biopsy) 後放置して長期間追跡し、果して癌がどのくらい発生するか、対照とくらべてどうであるかということを中心がけて頂けるならば大きい寄与となるかと存じます。

馬場恒男：Beckman spectrophotometer によって Estrogen を測定される量は少くとも per ml 50 γ 位を要すると思はれるが乳腺内の hormone content はそれ程多量に含まれるものでせうか。卵巣内含有量を計算しても Schering 社の出した値によれば豚の両側卵巣 (1 匹) について $\gamma/20$ 位といふ事になっている。

徳山英太郎：①宮地教授に。繊維腺腫から癌が出たと云ふたしかな症例は未だない、最近吾々は癌センターを役立したので follow up に大変都合がよいのではないかと考えています。

②癌研、馬場先生に。Estrogen Beckman の Spectrophotometer で測定する為めには 50 γ 以上なければ、ならないと云ふ事は御説の通りですが、大体組織学的に見て乳腺症又は腺腫腺腫の時には増加しているものが多いので、測定出来るのではないかと考えています。

115. 乳腺腫瘍の組織学的観察

余語 弘, 鈴木龍哉 (名大々永外科)

Histologic Studies of Breast Tumors.

HIROSHI YOGO, RYUYA SUZUKI

乳癌の発生母地を調べる目的で乳癌組織とその周辺組織を広範にわたり検索し、両者の関係を統計的数字によって示し、また良性腫瘍の検索もあわせ行い癌化率の高い組織状態を推定した。また乳腺腫瘍の診断ならびにその本態的意義解明の一助となると思われる臨床事項の統計

第1表 乳腺腫瘍の分類

	例 数	%
Krebs	62	43.1
Sarkom	2	1.4
Reticulosarkom	2	1.4
Adenom	0	0
Fibroadenom	21	14.6
Mastopathie	44	36.6
Mastitis	7	4.9
Gynekomastie	6	4.2
計	144	

的観察を試みたのでその要約を述べる。観察材料は最近5年間に当外科にて手術により得られた乳腺腫瘍のうち詳細な組織学的検索をなしうるもののみ 144 例選び各所より 10 数箇〜20 数箇の切片を切り出し立体的に全体像を把握すべく努めた。検索に用いた腫瘍の内容は第1表に示す。分類にあたり真性腫瘍は Schultz の分類に従った。

Gynekomastie はその独特な組織像より女性の Mastopathie および Fibroadenom とは別に取扱った。

Mastopathie は多彩な像を示すのを特徴としているが癌との関係を論ずるにあたり、その中如何なる組織像が優位を占めるかにより次の6型に分類した。

① Fibromatose ; 著明な結締組織増生、小葉内腺成分の萎縮を特徴とするもの、② Adenomatose ; 腺成分の瀰漫増性生を主徴とするもの、③ Fibroadenomatosis microcystica

(simplex) ; 顕微鏡的囊胞形成を多数見, しかも上皮増生は著明でないもの, ④ Fibroadenomatosis macrocystica (simplex) ; 肉眼的囊胞を有し上皮増生著明でないもの, ⑤ Fibroadenomatosis papillosum microcystica ; 顕微鏡的囊胞を多数形成し, しかも囊腫内上皮増生が著明で小なる腺管は Blunt duct sclerosing adenosis の像を示す。⑥ Fibroadenomatosis papillosum macrocystica ; 上皮増生の盛んな肉眼的囊腫形成を特徴とす

第2表 癌型と周辺組織との関係

癌型 周辺組織	Carcinoma solidum			Carcinoma simplex	Carcinoma skirr-mehös dullärsom	Carcinoma diffu-sum	Carcinoma tubu-lare	Carcinoma cribro-sum	Gal-tert-karci-nom.	Cystocar-cinoma Papil-lare	計	%
	sim-plex	skirr-mehös	me-dullärsom									
atrophische Mamma	5	0	0	0	2	1	1	0	9	17.4		
Adenom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Fibroadenom	3	0	0	0	0	0	0	1	4	7.7		
Adenomatose	6	0	2	1	0	1	0	1	11	21.2		
Fibromatose	3	0	0	0	0	0	0	0	4	7.7		
Fibroadenomatosis microcystica	3	0	0	0	2	0	0	1	6	11.5		
Fibroadenomatosis macrocystica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	75.0	
Fibroadenomatosis papillosum (micro)	4	2	2	0	1	1	0	5	15	28.8		
Fibroadenomatosis papillosum (macro)	0	0	1	0	0	0	0	2	3	5.8		
Gynekomastie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Mastitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
不明	6	1	2	0	1	0	0	0	10			
計	30	3	7	1	6	3	1	11	62			

第3表 良性腫瘍の癌化率

	総数	癌化するもの	癌化率
Fibroadenom	25	4	16.0%
Adenomatose	14	11	71.4%
Fibromatose	7	4	57.1%
Fibroadenomatosis microcystica	35	6	17.1%
Fibroadenomatosis macrocystica	5	0	0%
Fibroadenomatosis papillosum (micro)	18	15	83.3%
Fibroadenomatosis papillosum (macro)	4	3	75.0%
Gynekomastie	6	0	0%
Mastitis	7	0	0%

るもの。研究成績の数値的結果は第2表・第3表に示す。萎縮乳腺の像はかなり多数癌周辺部に見られたが1例も明確に癌組織への移行像を追求し得たものはなくほとんど癌腫瘍が乳腺組織の大部分を占めるものに見られたのでこれは癌の発生母地としての意味は少いものと考へる。Fibroadenom は癌化例も少く癌化率も低く示されているが、いずれの例も癌組織と明瞭な関係を有しており癌発生母地として怪視できない。Mastopathie の6型について見ると、Adenomatose は癌周辺部に多数見られ、癌組織と密接な関連性を有する例も少くない。また癌化率も高く有力な癌発生母地と考へる。Fibromatose は1例を除き他は癌発生母地としてより癌腫による二次的な変化と考へる方が妥当と思われ癌化率はかなり高く示されているが実際には癌化傾向は少いと考へる。Fibroadenomatosis simplex は良性腫瘍中出現率は最も高いが癌周辺部には割に少く癌化率は低い。これに反し Fibroadenomatosis papillosum は最多数の癌化例を有し癌組織への移行像を追求し得たものが少くない。癌化率も最高で Papilläres Karzinom の発生を来しやすい。癌周辺部には大なり小なり円形細胞浸潤を伴うものであるが、Mastitis が癌化を促したと思われる例は見られない。また Gynekomastie の癌化例もない。なお癌腫瘍が巨大のため周辺組織が全く不明のものが10例あった。次に臨床統計の概要を述べる。各腫瘍の平均年齢は Krebs 46.0, Sarkom 21.5, Fibroadenom 27.7, Mastopathie 37.8, Mastitis 1.1, Gynekomastie 45.8, となり年齢的分布は Krebs 41~45, Fibroadenom 21~25, Mastopathie 31~35 を頂点とする。それぞれ特有な山を描く Gynekomastie は若年より高年齢にかけて分散し山を形成しない。血縁者に癌患者を有するもの癌腫 40%, Fibroadenom 30%, Mastopathie 26%, 対照 20% となる。発現部位は癌腫および Mastopathie は圧倒的に外上四分円に多いが Fibroadenom および Mastitis はかなり各部に分散している。Gynekomastie は全例中央に位置している。月経異常は Krebs 28.8%, Fibroadenom 27.8%, Mastopathie 25.0%, 対照 10.0%, 授乳異常は Krebs 28.1%, Fibroadenom 40.0%, Mastopathie 37.0%, 対照 5.3%に見られた。出産回数零なるもの Krebs 42.3%, Fibroadenom 61.1%, Mastopathie 12.5%, 対照 5.0% であるが Fibroadenom の率が高いのは若年者が多いためで Krebs は高令に傾くにかかわらずこの率が高いことは注意を要する。流産経験者 Krebs 36.5%, Fibroadenom 33.3%, Mastopathie 40.0%, 対照 30.0%。性器疾患との合併は Krebs 26.7%, Fibroadenom 9.5%, Mastopathie 11.9%, Gynekomastie 0%, 対照 5.0%, となった。

(文部省科学研究費による)

116. 復構法による癌塊内血管の観察

篠原 修 (九州大学医学部病理学教室)

Observation of Blood Vessel Distribution in Carcinoma Masses by Reconstruction Method.

OSAMU SHINOHARA

人癌および移植癌の癌塊内ならびに癌塊周囲における血管新生の有無については、種々の説があり、しかも従来の検索はほとんど任意部位における小切片についてなされており、癌塊全体についての十分な検索は、あまり行われていない。私は、剖検例中、脳皮質または髄質内に転移を認めた7例(肺癌5, 胃癌1, 乳癌1)および子宮癌の胸膜転移1例, ならびにマウスの可移植性乳癌を材料とし、癌塊の小さなものは全癌塊、癌塊の大きいものはその中心点を含む腫瘍全断面を得る如く周囲組織とともに取り出し、それぞれ10 μ パラフィン連続切片とし、アザン染色, ワンギーソン染色, ヘマトキシリン・エオジン染色, デメリー氏法による鍍銀染色を呈し、描画式復構術により血管走行の立体的観察を行った。

脳転移癌および子宮癌の胸膜転移等、人転移癌について、弱拡大で主要血管の走行を観察すると、通常癌塊内へは多数の個所より動静脈が進入し、癌塊内には豊富な血管が認められる。これらの血管は、かなり複雑な分岐を示すが、その多くの分岐は概ね正規の動静脈としての構造を保って癌塊外へ出ているので、これらが癌塊内に取り込まれた局所既存血管であることが推定され、従って、癌塊に専属した固有の栄養血管に相当するものはないように考えられる。さらに強拡大で癌塊内ならびに癌塊周囲の細血管配置を詳細に観察すると、癌塊内およびその周囲に間質結合組織の著明な増殖の認められない例では、癌塊内およびその周囲の細血管の走行状態は癌塊から離れた脳固有血管に比し著明な差異を認めず、また癌塊内細血管が癌塊周囲に分布する細血管に移行するにあたって、癌塊の膨脹性発育傾向のため周囲血管に圧迫を受けた像は認められても、その走行態度に本質的な差異はなく、既存血管が偶然癌塊の内と外とに分かれたかの如き所見を呈している。これらの所見から、癌塊内細血管が癌実質の増殖に附随的に新生されたと見るのは困難であり、また癌塊内に向って周囲から新生侵入したとも考えられず、癌実質の増殖に際して局所既存のものが漸次その内部にとりこまれたものとするのが妥当と思われる。これに対し、間質結合組織増殖の著明な胃癌脳転移および子宮癌胸膜転移では、間質結合組織内に一致して、部分的拡張狭窄を示す毛細管様細血管が不規則複雑に分岐吻合して、一般脳血管ならびに胸膜血管の走行とは異なる複雑な網工を形成しており、その分布密度は固有脳組織および固有胸膜組織のそれに比し明らかに異なり密となっている。これらの所見は癌

塊内に血管新生が相当あることを示すものと考えられる。なお、外方より動脈性血管が腫瘍塊内に侵入して、漸次微細枝に新生分枝したかの如き像は認められず、癌塊中心部で癌塊内に取り込まれた既存血管の末梢枝を基幹とし、あるいは癌塊発育先端部で腫瘍内に取り込まれた局所既存血管に由来して血管新生が起っているように観察される。また癌塊周囲で増殖した結合組織中にも血管新生の像を認め、これらが癌塊発育先端部を越えて癌塊内新生血管と連絡しているので、癌塊周囲で新生した血管が癌塊の発育につれて、つぎつぎ癌塊内に取り込まれる場合も相当あるように考えられる。このように人転移癌では癌塊固有の栄養血管に相当するものはないように考えられるが、間質結合組織の増殖が著明な場合にのみ、癌塊内およびその周囲の既存血管の末梢枝を基幹とする血管新生の起るべきことが推定される。癌塊の発育速度、癌実質の成熟度癌塊の大小等と血管新生の有無との間には密接不可分の関係を求め得ない。脳転移癌は一般に血管新生の認められないものが多く、また癌塊内外の血管には程度の差はあるが毎常拡大が認められる。

つぎにマウス可移植性乳癌について、弱拡大でその主要血管走行を観察するに、唯一本の動脈が癌塊内に進入して、不規則複雑に分岐するが、その分枝は癌塊外血管とほとんど吻合することなく、概ね癌塊内のみに限局して広く分布し豊富な血管網を形成したのち、漸次集合して癌塊周囲を走る二本の静脈に連結する。さらに癌塊内細血管配置を強拡大で観察すると、癌塊内細血管は部分的拡張狭窄を示し、複雑に分岐吻合して宿主局所血管の走行とは異なる網工を形成している。また血管分布密度は癌塊内で特に密となっている。しかしてこれら細血管は上述せる動脈の分枝を基幹とし、概ね著明に増殖した間質結合組織に一致して認められる。これらの所見からマウス可移植性乳癌には癌塊固有の栄養血管に相当するものがあるように考えられ、癌実質の増殖に平行随機的に血管新生が起ることを示すものと考えられる。癌塊内外の血管の拡張を認めることは人転移癌の場合と同様である。(本研究は文部省科学研究費による)

117. 非上皮性組織の増殖症の構造とその生物学的態度

大野太郎, 府川常之輔, 村田孝之 (東京医科大学所病理学教室)

Histologic Structure of Hyperplasia and Tumor of Mesenchymal Origin with Special Reference to Biological Behaviour.

TARO OHNO, TSUNENOSUKE FUGAWA, TAKAYUKI MURATA.

非上皮性組織の増殖症は、その構造とその生物学的態度からみて、上皮性組織の増殖症とはいささか趣を異にする。身体各部に生ずる線維症乃至線維腫の多様な姿と意味を尋ね、また血

管畸型と血管腫の複雑な組成とその運命をさぐるだけでも、自づとその間の経緯は判明する。臨床病理学的に極めて重要な意味をもつ「前癌性または前肉腫性」の問題は、もちろんその概念の理論的な吟味の前提は必要であるがそれは別として、現実には、ほとんど従来の系統的研究対象を、上皮組織に求めているにすぎなかった。今、全身場所を選ばず、およそあらゆる型の非上皮性組織の増殖症を、一括してそのつもりで観察すると、それぞれ独自の發育態度を示し、形態と生物学的性状との関連に焦点を合せただけでも、「前肉腫性」の考察という必要かくべからざる領野が、自づと開けてくるのに気付く。前回所および東大病理教室では、結合組織腫瘍の諸現象態について考究した。今回はさらに研究の範囲と意図とを拡大してみた。研究材料は次のものからなる。

1) いわゆる骨の巨細胞腫瘍 2) 葡萄状肉腫といわれてるもの 3) パラガングリオーマ 4) 皮膚所屬の細網腫や線維腫や神経元腫瘍や血管腫 5) 再発性の間葉性腫瘍 6) 末梢神経性腫瘍 7) 特殊な若干の肉芽腫例えば一細胞性肉芽腫 8) ホチキン腫瘍乃至ホチキン肉芽腫 9) 身体各部の血管増殖症乃至血管腫瘍例えば Foix-Alajouanine, Sturge-Weber, Dieulafoy's ulcer, Kaposi 等 10) 腱や筋鞘や粘液囊等の線維症乃至線維腫, 11) 脊索腫 12) いろいろな型の脂肪増殖症 13) 血管周皮細胞腫といわれるもの 14) 悪性淋巴組織増殖症の各型等研究成果を結論的に列記すると以下になる。

(Ⅰ) いわゆる組織学的に多型を示すということは、組織学的な悪性の標準の中心内容とは限らない。予想される母地本来のものと比較して、増殖に当って構築が乱れるかまたは個々の細胞が著しく距った形態を示すか、それらがむしろ悪性の端的な指標となる。核分裂の豊富さが唯一の手掛りではない。たとえ単調な組成であっても、増殖細胞が強く変異しておれば、少なからず破壊的でありかつ転移を惹起する。(Ⅱ) 組織学的に像がすなおで一見到底悪性化を予想しえないものでも、手術的剔出が容易に速やかな再発と増大とを招来する場合、くりかえしていくにつれ、像の一部に確かに増殖細胞の異型性を見出す。(Ⅲ) 同一腫瘍にあって転移を形成する型と、ほとんど全く転移を形成しない型とが、組織学的にはほとんど異ならない場合が証明される。そのようなものでは、通常の検査によって到底、予測ができない。悪性度あるいは転移惹起能は普通の規準では測れない。パラガングリオームはその代表ともなろう。しかしその頻度はいたって小さいから臨床的には左程驚異とはなるまい。(Ⅳ) 或る組織が、その生理的な分化發育中に、破壊や吸収や増殖能力の差や細胞変態を發揮するとすれば、このような組織を母地として発生した腫瘍の生物学的性格の判定には、予め、上記の現象への顧慮が絶対必須となる。(巨細胞骨腫瘍や皮膚間葉腫の考察を思う) (Ⅴ) 転移病巣が宛かも良性腫または組織畸型を思わすように組織学的におとなしい場合、原発巣をこくいていねいにみると、

必ず少くともその一部に異型的な悪性を告げる細胞増殖が見出される。転移巣において分化が進行するのは非上皮性腫瘍にあってはむしろ不思議ではない。葡萄状肉腫の如き良き例といえよう。(VI) ホヂキン病の内容は識者によってまちまちであろう。明らかな肉芽腫症が果して如何程あるか余等には理解しにくい、それよりも確実に悪性腫瘍としての態度に注目せねばならぬ。大半は肉腫であり前肉腫ではない。(VII) 増殖速度の大なるものは、像がいかに一見単調であり良性の如くであっても、これを良性なりとして安心できない。長く静止しうる in Situ Cancer とは比較しえない。(VIII) いろいろな部位の、線維芽細胞や皮下の組織球の如きを母地とする腫瘍においては、反復再発することや多型的構成をもって、直ちにその転移惹起能の大きさと結びつけることは許されない。それにしても、局所における好ましからざる傾向は、認めねばなるまい。再生能力があるいはこの際考へられるかもしれない。(IX) 生物学的態度をかりに、良性悪性という単純な対決の下に取りあげるならば、悪性性格には便宜上次のような型が分ちえられよう。すなわち 1) 局所的悪性 2) 中毒的悪性 3) 本態的悪性 4) 偶発的悪性。1) 局所的悪性は、局所における執拗な再発反復、局所における破壊、腫瘍細胞の血中生存能力の欠如または臓器への好み等を包括しそれぞれ、再発性間葉腫、骨巨細胞腫瘍、神経性腫瘍のある型により具象せられる。2) 中毒性悪性は明らかに毒物であり異物である腫瘍細胞の毒性によるもの、癌や肉腫のカヘキシアは千差万別である。3) 本態的悪性は転移惹起能を焦点とする一切の悪性規準を満たすもの、4) 偶発性悪性は、発生部位格要な臓器による必然的なもの脳や心その他乃至大出血を招来する形態による。

(文部省科学研究費による)

118. Ependymoma の病理組織学的研究 (第Ⅱ報)

若林辰夫 (新潟大学医学部病理学教室)

Pathohistological Study on Ependymoma (Report II)

TATSUO WAKABAYASHI

1890 年 Weigert や Studnieka は正常髄腔上衣細胞に或種の顆粒を発見しこれを blepharoplasts あるいは Basalkörperchen と名付けたが、1902 年 Mallory は髄腔上衣細胞由来の腫瘍にも類似の顆粒が出現することを報告した。以来この顆粒の存在は ependymoma の大きな特性とされてきたが、その本態や診断的価値に関しては種々の異論がある。著者は I 報において 11 例の ependymoma の臨床的ならびに組織学的所見を述べて併せてこれら顆粒について少しく触れたが、今回は新たに得た 4 例を加えた 15 例と約 50 例の他種頭蓋内腫瘍

および人胎児乳幼児を参照しその態度につき検索したのでその概要を報告する。

染色は Mallory の phosphotungstic-acid-hematoxylin 染色 Heidenhain, の Eisen-hematoxylin 染色を用い、新鮮な材料はできる限り Zenker の液で固定し、これが不可能な場合は染色に種々の変法を用いた。ependymoma が示す種々の特性的組織構造と該顆粒の態度には或関係が認められる。先ず真性ロゼットにおいては、ときに cilia を示すものではその基底に内限界膜に沿って規則的にならんで証明されるが cilia を失ったものではその排列は内限界膜からやや乱れて来る。ついで管腔の形成なく中心は線維性の細胞突起からなる所氏のいわゆるパラロゼットではその排列は不規則であるがすべて環の内側に証明される。次に本腫瘍の一つの特性とされる血管周囲放散状の細胞排列すなわちプソイドロゼットではその位置は不定で血管側にも反対側にも認められるが既して反対側に多い。これが上記構造以外の細胞性の部分ではただ核の近くの原形質内というだけでその位置は全く乱れている。

これら顆粒は真性ロゼットおよびパラロゼットにはこれを欠くことがなく、プソイドロゼットにはほとんどに証明されるが、他の細胞性の部分ではときにこれを欠くことがある。また変性高度なものには証明されない。これは全体の傾向が非常に細胞性で特有のプソイドロゼット形成も少ない中に数個の真性ロゼットあるいはパラロゼットが孤立的に存在し、細胞性の部分では該顆粒を欠く場合でもこれらロゼットには必ず証明された。従ってこれらの特性的組織構造の顕著なもの程その全体の出現率は高く、これが乱れるに従って低くなって来る。数は1から5, 6個まで、一対にならんだものが比較的多く、形は円形、卵円形あるいは桿状を呈しときに cilia を示すもの以外は多くは明量に取囲まれており、核色質と同色に染めだされる。真性ロゼットにおける該顆粒の態度は未熟な髄腔上衣細胞の cilia の基底にならぶ小体の態度を良く再現している。一方これら小体とは別に cilia を失った上衣細胞の内限界膜と核との間に明量に囲まれた一対の顆粒が存在しておりこれらは Centrosomes であるともいわれているがパラロゼット、プソイドロゼットあるいは他の細胞性の部分にしばしば認められる一対の顆粒はこれらに類似している。

Bailey は endependymoma 以外の頭蓋内腫瘍にも blepharoplasts 類似の顆粒が出現することを報告しているが、著者の検索した他種頭蓋内腫瘍では pinealoma の parenchym cell にすでに知られている endependymoma の blepharoplasts よりはやや粗大な顆粒をみた他に astroblastoma の plump cell の或ものにまた glioblastoma multiforme の転移と考えられる大脳皮質の endependymoma 様の組織像を示した部の或細胞に blepharoplasts 類似の顆粒が認められたが、これらはいずれも endependymoma における如く定型的でなく、その出現も不定であった。なお blepharoplasts 以外に粗大な円形の顆粒状物質が多数集って腫瘍

細胞内に証明されることがあるが、これらは他の頭蓋内腫瘍にもしばしば出現し典型的に染まることは少なく **blepharoplasts** からは明らかに区別し得るものであった。

(文部省科学研究費による)

119. 副鼻腔腫瘍の組織型について

高士宗明 (名大病理)

On Histological Types of Tumors Arising in the Paranasal Cavities

MUNEAKI TAKASHI

本研究の目的は副鼻腔腫瘍の組織発生を観察しその基礎の上に立った分類を行うことであって、主として上皮性腫瘍ことに癌を対象とした。組織発生的観点は Willis のいう如く腫瘍分類の **fundamental basis** であるが、副鼻腔癌の肺胆癌におけると同様な形態学的多様性に鑑み、純形態学的分類をなすことは、むしろ無意味であって、その腫瘍構造変異の法則性と限界を知ることが、より本質的である。材料は、上顎洞腫瘍 78 例 (中 6 例は篩骨洞をも同時に侵害) を用いたが、その検査材料中、最も優位な組織型を一応その名称として用いると、次表の如くである。

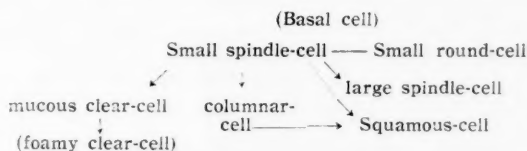
上皮性腫瘍	総数												
Adenoma	1 (中 1 例は後に papillary carcinoma 再発)												
Papilloma	3												
Carcinoma	71												
	<table> <tr> <td>squamous-cell carcinoma</td><td>43</td></tr> <tr> <td>basal-cell carcinoma</td><td>9</td></tr> <tr> <td>Small round-cell carcinoma</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Columnar-cell carcinoma</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Adenocarcinoma</td><td>7</td></tr> <tr> <td>unclassified carcinoma</td><td>7</td></tr> </table>	squamous-cell carcinoma	43	basal-cell carcinoma	9	Small round-cell carcinoma	2	Columnar-cell carcinoma	3	Adenocarcinoma	7	unclassified carcinoma	7
squamous-cell carcinoma	43												
basal-cell carcinoma	9												
Small round-cell carcinoma	2												
Columnar-cell carcinoma	3												
Adenocarcinoma	7												
unclassified carcinoma	7												
Malignant melanoma	1												
非上皮性腫瘍													
Reticulosarcoma	2												
Fibrosarcoma	1												

副鼻腔粘膜癌の発生母地は、その上皮性成分たる表層上皮、排泄管および腺の三者に求められるのが当然であるが、排泄管は表層上皮と同様の呼吸上皮を有する大部と一層の円柱立方上皮を有する移行部に分れ、後者は構造上、むしろ腺に近い関係にある。従って表層上皮および排泄管大部と排泄管移行部および腺の二つに大別して癌発生母地を考えることは合理的であろう。著者が排泄管移行部と呼んだのは大唾液腺のそれに見られる如き線条部、介在部の明瞭な構造的特徴を示さぬことを理由とする。腫瘍の多様像の中で主役を演ずるものは **basal cell**

および mucous goblet cell と排泄管移行部乃至混合粘液腺の構成細胞であって、粘液染色を主とする組織化学的検査は、腫瘍細胞由来の検討に役立った。排泄管・腺は唾液腺のそれより機能的および形態学的分化程度が低い、本質的には同種のもと考えられる。また、腫瘍の多型像をその組織発生的法則でもって統一するために、胎生学的な正常組織発生と再生機転を知ることはその一助となるが、ここで興味あるのは再生に伴う „Squamous metaplasia“ である。著者は 100 余例の正常および上顎洞蓄膿症の材料を検索したが、いわゆる直接化生は見られず、ほとんど正常の多列円柱上皮への還元であって Squamous metaplasia は意外に少く 3 例において見られたに過ぎない。上皮剥脱部の基底膜上にまず周囲の basal cell が増殖して一層にならび、さらに上方に増殖するとともに多角形の細胞間橋を有する細胞へ分化の階程を辿り、ついに扁平上皮化を完成する。この Squamous metaplasia は排泄管大部においても同様に見られる。このことは basal cell の一つの潜在的可型性を示すものであるが、腫瘍においてしばしば見られる円柱上皮よりの化生は確認しえなかった。以上を中心とする観察所見を総括すれば次の如くである。

(A) 表層上皮および排泄管大部を起源とする癌。(1) Popilloma は炎症性 polyp より由来することがあり、Popilloma はさらに悪性化して Popillary carcinoma に移行することがある。著者は Reuys, Kiesselbach-Hellman, Poli, Holmgren, Ringertz 等と同様例を経験したが、いずれにしても、papilloma は癌性変化を齎す可能性の高い腫瘍として注目に値する。(2) この範疇に属する腫瘍の多形像の中心となるものは前述の如く basal cell であって、増殖期のものは楕円形乃至短紡錘形、濃染核を有する好塩基性の small Spindle cell に変形する。純粋にこれのみよりなる構造は basal cell Carcinoma, Scirrhus, または oat-cell Carcinoma 等の組織型を呈す。さらに basal cell は large spindle cell よりなる皮膚に見られる如き basalioma type を示すこともあり、また非常に anaplastic な状態で彌漫性、無構造に増殖して small round cell carcinoma の型をとることもある。この型の非常な増殖力と転移性を示すに反し、basalioma type は、生育は比較的緩徐で、周囲骨質への浸潤性破壊が主で、遅く転移を来すが、転移の見られない悪性度の弱いものもある。(3) basal cell は腫瘍においても正常の組織発生および再生機転を追跡する如く columnar-cell へあるいは squamous cell への分化的移行を示し、columnar-cell Carcinoma, squamous-cell carcinoma の組織型をとる。また transitional epithelium を有する癌において明瞭な如く、columnar cell の squamous metaplasia はむしろしばしばである。(4) 興味あるのは特徴的な clear cell が種々の癌組織像中に見られることで、この clear cell を Ringertz 等は Squamous-cell carcinoma 中でしばしば見ることから、Squamous cell の一

種の変性細胞化と解釈した。著者もほとんど clear cell のみよりなる腫瘍を経験し、主に癌蜂巢の縁辺部の細胞は粘液を含有し (mucous clear cell), 中心部に行くに従い空胞化して foamy clear cell への変性的移行を見た。注目すべきは間質との境界部に small spindle-cell の集簇部を見ることで、両者の移行像は明瞭であり、粘液産生もこの部に著明である。basal cell より goblet cell への分化過程を癌において模倣するものと考えられる。この問題に関して、唾液腺腫瘍 (Hückel; Franssen; Skorpil; Rawson; Thompson and Bryant; Bauer 等), 皮膚癌 (Lin), 汗腺腫瘍 (Stout and Cooley) における Clear cell の論議は興味があるが省略する。以上 basal cell の多彩な潜在的変型性を中心として述べたが、これは飽くまで腫瘍像の多様性の理解の故にであって、すべての肺臓癌の起源を未分化な気管支上皮の „Reserve cells“ (Halpert and Pearson) に求めるという見解とはいささか一致しない。(5) squamous cell carcinoma は全例の過半数を占めるが、予め存する Squamous metaplasia より出発するものは、むしろ稀で、basal cell または columnar cell 等より出発した腫瘍の、その増殖中に化生的分化を来すものがほとんどであろうと考える。以上より腫瘍像変異の限界を示せば



(B) 排泄管移行部および腺より発生する癌。大唾液腺において介在部が „Zones of proliferation“ (Schaper and Cohen) と考えられる如く、ここでも移行部を腫瘍発生の高頻度部位と考えたい。(1)組織像として adenoid cystic carcinoma (cylindroma), Solid or trabecular adenocarcinoma, mucous (clear) cell adenocarcinoma, myxo-fibrous adenocarcinoma 等の種々像を生ずるが、かかる組織型は大唾液腺、口腔小唾液腺、涙腺、鼻咽頭・気管・気管支その他の腺由来の癌に見られ、その特殊性はもちろん認められない。古くから鼻腔・副鼻腔腫瘍の一型として tumors of salivary gland type, あるいは „cylindromas,, related to mixed salivary gland tumor 等が挙げられており、また一方唾液腺原発の „mixed“ tumor 自体の起源および組織発生の問題に関連して、副鼻腔粘膜内の „aberrant salivary gland tissue“, または „displaced cellular tissue,, を起源とする考え方が根強い。著者はこれらが主として常在の排泄管移行部および腺上皮そのものより発生すると考えるが、発生学的にも組織学的にも本質的に類似した、それら母地より出発した腫瘍が、類似した形態学的構造をとるのはむしろ当然で、かかる混乱はさけられねばならぬと思う。(2)

以上の中 *cylindroma*, *mucous clear cell adenocarcinoma* は興味がある。前者の例で2つの注目すべき所見を得た。一つは *cylindroma* が腺由来であることを証明しうる癌発生初期像を得たこと、他は上皮下のほとんどすべての腺に癌が同時に多発した像をとらえ得たことで、この所見は起源として、迷入組織を考えることは極めて困難で、常在の腺由来となすのを妥当とした。*mucous clear cell adenocarcinoma* は前述の *mucous clear cell carcinoma* と同性質の細胞よりなるが、管腔を囲む腺構造をとる点で異なる。後者が *unicellular gland* としての *goblet cell* を模倣するに対して、これは排泄管あるいは腺性格をより強調した配列をとるものと考えられる。また一部において *oxyphilic granular cell* よりなる腫瘍部が見られ、両者像の完全な移行が存在した。

(C) 分類しえない癌。主として *carcinoma simplex* の像を呈するもので、材料中よりその腫瘍起源を知りえないもの、すべてを含めた。この中には、他の部分の検索により、前述のいずれかに属せしめられるものもあると考えられ、このことは広範かつ綿密な組織検査の必要性を示唆する。

(文部省科学研究費による)

120. 汗腺腫瘍の組織像特にカベルノーム様像との合併について

木村哲二、河野 林、木村隆吉、上田たね (慈恵医科大学木村研究室 日医大病理)

Histological Features of the Sweat Gland Tumor, Especially the Combination with Cavernomatous Pictures.

TETSUJI KIMURA, RIN KONO, RYUKICHI KIMURA,
TANE UYEDA

略字: Tは腫瘍。Hは血管。H腫は血管腫。KvはKavernom (空洞性血管腫)° 汗腺腫。Cは細胞。GfはGitterfaser. 銀線維は鍍銀法で濃黒染する線維。

吾々は千葉の地方会でH腫株にKvと汗腫との合併をのべた。此合併像を最初H内皮腫と考へた。根拠はKvと混在したCの細索状配列がH内皮腫に似た事とBorst氏書の画が殆同像の事であった。然しC索内に小管腔が不明で血球をみなし多くのH腫にかかる像が殆無い事から、此CのH内皮性に疑ひが出て皮膚部にある類似Cは汗腺Cであり、又H腫部で汗腺増生像が往々あるので汗腫合併を考へた。然し一点の不安は諸書のH腫や汗腫の所に此合併像の記述が殆無い事であった其で汗腫検索を始め材料は少いが汗腫とKv像との合併を確認し得た事と共に其成立方を主説する。

汗腫の組織像と分類名: 諸家の意見は区々だが次の如くした。(1) *Syringoma* (2) *Hydradenoma papilliferum* (3) *Hydradenoma a. Hyd. Solidum b. Hyd. cavernomatodes s. teleangiectaticum* (4) *Hydradenoid carcinoma* (5) *Mixed tumor of the skin*

(1)は材料なし。諸書の記述と画では汗管の面影を存する管状腺腫像である。然し其画の中にはTよりも汗管の貯留嚢胞状腫大にすぎぬと思はれるものもある。

(2) Hyd. papilliferum は一般の Pap. cystadenoma と同像で大きな嚢胞状腔内に多数の上皮索が突出交錯する。上皮は一列の円柱上皮 (Lever)。

(3) a. solid hyd. 最も多い普通の像で大小の不正円形の充実状C巢あるいは延長索状または管状巢からなり間質線維による区画があるが、一般に間質発育は悪く胞巢内への線維進入は明らかでない (一部には *Cylindroma* と言われる)。C形はやや大きな卵円形淡染核の者と (腺上皮) 小さな不正紡錘形濃染核の者 (筋上皮) がある (しかし *Myoepithelia* か否かは良く判らぬ)。HE 染色では単に Tc 集団の胞巢部も Gf 像ではさらに細い構成が判る。すなわち胞巢部は銀線維で囲まれた細索状配列のC索密集を示す。銀線維は一般にやや太く往々にはなだ太い。所によりその包囲が細索状でなく小胞巢区画を示す。あるいははなはだ太い断片状銀線維束がC充実部に密在するのみで細線維区画が不完全な所があり、それらの太い索内の小管腔中に少数の血球も見られはなはだ多H性が判る (このH拡大が Kv 像の始りとなる)。しかし大部分は銀線維の細索状区画が著明。硝子化した間質索による胞巢区画や硝子様物出現は大きなT塊には少くはなはだ小さい肉眼的不明の小T塊には往々明視できる。鍍銀法で黒染するが線維状でなく均質分泌物様に見える。

(3) b. カベルノーム様汗腫は一見 Kv 像を示しており、大小の拡大H腔間にやや太いまたは細い上皮索が不正網状に交錯する。この細索部にはaで見た2種のCが見られる所が少なくない。つまりaのC充実部の細索間部が離開して細索がほぐれた者で、離開部で血管が空洞状に強く拡大した像である。血液はH内皮の長い紡錘形核で囲まれておる像はH拡大の初まりの者で良く判る。切片では Kv 像が大部を占めるからH腫とも言いいたいのがこれは汗腫が主体で間質部H拡大が強くなった者として *Hydradenoma cavernomatodes s. teleangiectaticum* とした。もしCの小索状像の意味をも入れれば *H. trabeculare (s. fasciculare) teleangiectaticum* とも言える。この像の記載は諸書にほとんど見当たらないが汗腫として稀ではない。

(4) 汗腺腫様癌。汗腺悪化は稀で癌化しても悪度は弱いと言ふ。(東2) 竹内正博士の好意により其と思はれるものを1例みた。之は周囲に浸潤性に発育し組織像は(3)aに似ておるがC形の乱れやや強く分割像も多い。Gf 像は小胞巢区画が多く索状像は甚小部であった。

(5) 皮膚混合腫。組織像は耳下腺の者に良似。上皮索又は腺管像で間質広く粘液状又は軟骨様像がある。腺腫と見る人もあるが疑わしい。3例あるが記述略。

検索材料と説明： 表示の6例でその切片に見る種々の像の広さを略記した。

No 2, 3 は大体充実形だが一部に Kv 像があり、また No 2, 4 では一部に乳房像がある。No 4, 5, 6 では Kv が著明で一見H腫と見られる。とに角充実型汗腫ではその一部あるいは

つかしいと思います、今御見せした様に Solid 形の 1 部に papillary (Syringadenoma pap) の像が出たり、或は cavernom 形が混在する事からどの細胞から出た者がどの組織像かと云ふ事をきめにくい、又映示した初発像を見ても coil の部も duct の部も一様に腫瘍化する様に思われるので、Willis 氏のようにただ汗腺々腫と云ふだけで良いとまでは云えないが、腫瘍組織像から母細胞種をきめる事はむづかしい事と思っています。

121. 悪性腫瘍の形態学的変異性に関する研究 (第 I 報)

腹水肝癌の各臓器内発育像の組織学的研究

田村 潤, 酒井逸夫 (名大病理, 国立名古屋病院)

Studies on the Morphological Variability of Malignant Tumors (Ist. Report). A Histological Study on the Growth of Ascites Hepatoma in Various Organs.

ZYUN TAMURA, ITUO SAKAI.

悪性腫瘍が、その発育途上、あるいは転移巣において、種々形態学的変異性を示すことは、周知の事実であり、むしろ悪性腫瘍の特性の一つとさへ看做されている。しかしこれは、悪性腫瘍を形態学的に観察し、これにより、その分類、診断、発生様式の考察等を行なうにあたり、常に大なる障碍の一つとなっている。従ってこの変異性を究明することは、悪性腫瘍の形態学、およびその他条件との関連性を知る上に、欠く可からざるものである。しかしながら、この変異性の基礎となる条件は種々あり、大別して、

- 1) その腫瘍自体の生物学的性質。(発生源、悪性度、その他)。2) 宿主の全身の状態。(年齢、薬物療法、栄養状態、その他)。3) 発育局所の環境条件。(臓器種別、炎症の共存、

臓器別転移巣形成数

臓器	例数	臓器	例数
脳		心筋	6
実大脳	12	脾臓	3
質小脳	10	甲状腺	3
脈絡叢	10	骨格筋	3
脳膜	8	胸腺	2
肺	14	唾液腺	2
腎	14	大腸	1
副腎	14	脾臓	0
眼前房	11	睾丸	1/11
球脈絡膜	7	卵巣	4/5
	12	総数	16
淋巴腺	9		
肝	8		

局所血行状態、その他)。が考えられ、これら個々条件間にも、また、種々関連性が考えられ、極めて複雑錯綜したものであることは明らかであり、特に人体材料の観察では、これら条件を分離考察することはなほだ困難である。

われわれは、この種々の条件を幾分でも整理除外して観察するために、次の実験を行った。すなわち 1) を一定とし、特に 3) に注目する目的で、腹水肝癌の左心室注入実験 (神崎氏の方法。病, 44 巻, 4 号)。における各臓器内発育像を比較検討した。転移形成率においては、神崎氏のもの、

個々臓器（特に肝，肺，腎，淋巴腺等）。で多少差が見られている。

組織学的な腫瘍像は，大別して，(1) 腹水肝癌そのままを表わした小島の離散する状態（以下A型と記す。）(2) 原 DAB 肝癌を思わせる梁状，乳頭状構造（以下P型。）(3) ほとんど特殊構造を示さず，充実性形態をとるもの（以下S型。）の三型が見られる。これを主な臓器について見ると，脳。一定の大きさに達したものでは，圧倒的にP型が多く，次いでA型があり，S型は少い。しかし表面脳膜のものはほとんどS型である。眼球。前房内は各型が見られるが，脈絡膜内はS型が多い。副腎。S型が多いが，やや大形となり，中央部に壊死巣を有するものでは，P型がかなり出現する。またS型の中にやや腺癌様を呈する部を見ることがある。淋巴腺。最初淋巴洞内発育の時はA型が多く増大すると，S型が多い。しかし壊死が生ずるとその周囲にP型が出現する。特にP型が多いという印象はない。腎臓。ほとんど糸球体部に限られ，型式を定め難いがS型に近い。肺，肝，心筋，骨骼筋，等ではほとんどS型にかぎられている。卵巣。大体S型であるが，時に壊死を伴って著明なP型を呈す。

以上の所見より，腹水肝癌の各臓器内発育における形態的変異の組織学的表現は，その局所発育場の機械的強度に，かなり左右されていることがわかる。すなわち，発育腫瘍量に対して，十分な広さを有する腔（例えば，腹水肝癌としての腹腔内増殖，前房内増殖の或る時期，初期の淋巴洞内発育等。）内の発育では，A型をとり，さらにこれが周囲既存の組織を排除して発育する時はS型が多い。しかるに，脳等の如く，周囲組織が比較的軟かく，また，腫瘍周囲が早期に圧迫等のため，変性壊死に陥る組織内では，極めてP型をとりやすい。腫瘍の発育が進んでも，脳では，線維形成に乏しいため，引続きP型をとるに對し，肝，肺，副腎，淋巴腺等，抗腫瘍性の表現とも見られる線維形成著明な臓器にあっては，S型のまま発育する。しかるに，これらS型においても，その中央部が壊死崩壊に陥ると，その周囲にP型が現出する。腺癌様構造は，一定度線維形成が必要条件であるために，P型と伴うことはなく，S型の中に発現する。

以上われわれの実験によれば，同一起源の悪性腫瘍にあっても，その転移臓器の種類により，その組織学的構造は，かなり相異して来るものと見られるのであって，その原因としては，もちろん，局所免疫的，あるいは局所の化学的狀態等にも，注意を払う必要はあるが，その大なる要因の一つとして，腫瘍発育局所の機械的環境条件が多分に影響を与えていることが明らかである。

（文部省科学研究費による）

122. 癌組織の代謝に関する研究 (第Ⅱ報)

腹水癌の実験的粘液化について (その 2)

羽野 寿, 三村文男 (大阪大学医学部薬学科薬理学教室)

Studies on Metabolism of Cancer Tissues. (II)

Experimental Mucous Degeneration of Ascites Cancer. (2)

KOTOBUKI HANO, FUMIO MIMURA

癌細胞の粘液化は、人の癌組織にしばしばみとめられる現象で、そのはなはだしい場合に膠様癌の状態を呈することは周知のことである。このことからわれわれは、癌細胞の代謝系のうちには粘液を生成する過程が存在乃至は潜在し、適当な条件を与えるならば実験的に癌細胞を高度に粘液化させることも可能であろうと考えて、一連の実験をつづけて来た。

まず最初に Chondroitin-硫酸-Ca 塩 (Ch-Ca) と ATP-Na を、*in vitro* でラッテ腹水肝癌およびマウス Ehrlich 腹水癌に作用させて癌細胞の高度な粘液化をみとめたので、第6回日本病理学会西部地方会に発表した。その際 Ch-Ca のみを加えた対照にも、はじめは軽度と同様の变化がおこり、漸次 ATP-Na を加えた場合に变化の程度が近づくのを見た。これに反して ATP-Na 投与、ならびに生理的食塩水投与のみの対照では同様の变化を全くみとめなかった。この結果から、当然 Mucoitin-硫酸の構成分子とされている D-Glucosamine, D-Glucuron-酸等を用いて同様の变化が生ずるか否かが問題となったので、これらを ATP-Na とともに用いた実験を行った。

実験方法は前回同様すべて *in vitro* に行い、ラッテ腹水肝癌の腫瘍腹水 0.5c.c. に対して下記の量の物質を 0.1c.c の生理的食塩水に溶解して加え、対照には食塩水のみを加え、ともに 37°C に保って 30 分、1 時間、3 時間、24 時間と継時的にその一部ずつを採取し、位相差顕微鏡による形態学的観察と、塗抹 Methanol 固定標本による組織化学的検索とを行った。就中今回は Lison (1953) の主張を容れて Thionin (pH=2.5, 4.1) 溶液による Metachromasie を検索の基準とし、Hotchkiss-MacManus の PAS 染色を補助的に用いたが、特異性に対する疑問から Rinehart の Colloid-鉄法は省略した。

D-Glucosamine, D-Glucuron-酸各 1~5~10 mg, ATP-Na 1~5 mg の相互を組合せ、単独あるいは二者または三者の併用投与を試みた例では、全部を用いた例に、PAS(+) で唾液反応によって消失しない多糖類が島内に蓄積かつ浸出するのがみられたが、Metachromasie は島から剝離してゆく細胞のみにわずかに見出された。

次に D-Glucosamine を N-Acetyl 化する目的で、上の各組合せに CH_3COONa 1 mg,

あるいは焦性葡萄糖 1 mg を用い、また Na_2SO_4 1 mg とともに種々に組合せて用いたところ、焦性葡萄糖を用いた場合に上と同様の多糖類の生成が著しく、PAS-Hämatoxylin 染色所見では核が偏在し、胞体内 PAS(+) の印環細胞の形態をとるものもしばしば見出された。しかし Metachromasie (+) の細胞は少なかった。現在これらに無機 ion, 肝内酵素を作用させる実験を続行中であるが、これまでの結果からは、Hexose の誘導体から腹水肝癌細胞が大量の酸性粘液多糖類を産生する所見を得るにはいたらず、一般多糖類の蓄積と、ごく少量の粘液生成とがみられたのみである。前回行った Ch-Ca の実験を別の方向へ進めた実験として、中性多糖類の Glycogen ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$)_n, 酸性粘液多糖類の Heparin, Hyaluron-酸を、in vitro で 1~2.5 mg づつ単独投与あるいは ATP-Na 1~2.5 mg と併用したところ、その程度は Ch-Ca ほどではないが類似の成績を得た。すなわち後二者では癌を構成する細胞の崩壊脱落の過程に、顆粒状の Metachromasie (+) 物質が胞体破片とともに認められ、PAS(+) で唾液によって消失しない多糖類の蓄積もみられた。Hyaluron-酸の場合にこの変化が比較的強く、かつ Hyaluronidase で消失した。Hyaluron-酸は水溶性であって染色過程に水洗を多く行うこと、および形態学的に細胞の変性過程にあつて構造に即して出現していることから、上の所見は腹水中に加えた Hyaluron-酸そのものの反応ではなく、一旦癌細胞の代謝過程にとり入れられ、粘液性物質化したものの反応であると考えられる。

ことに興味深いのは Glycogen の例にもわずかながら上の所見が認められ、また PAS(+) で唾液によって消失しない多糖類の蓄積がみられたことである。なお Glycogen と Hyaluron-酸の場合、 Na_2SO_4 1 mg を加えると、Metachromasie (+) の所見が増加した。

以上今回の成績は、すべて前回の Ch-Ca の場合の変化の程度におよばなかったが、他の腫瘍組織ならびに正常組織を用いた実験とともに、さらに分析的な考察によって、癌組織の粘液代謝研究をすすめてゆきたいと考えている。

123. 悪性腫瘍組織におけるペプチダーゼの組織化学

花房 厚, 望月 昇 (慶応義塾大学医学部病理学教室)

Histochemistry of Peptidase in Malignant Tumor Tissues.

ATSUSHI HANABUSA, NOBORU MOCHIZUKI

悪性腫瘍の物質代謝過程において生ずるポリペプチドがその生体に対して重要な意味を持つことは今日ではよく知られており、その分解酵素であるペプチダーゼもまた重要な役割を有していることが考えられる。本酵素の生化学的定性定量法は近來ポリペプチド合成の研究の

進歩により急速に発展してきているが、その組織化学的証明法は未だない。私達は或る種のペプチダーゼがコバルトにより強く賦活されそれはコバルトが酵素と基質との間の橋をなすためであろうという Johnson 等の考察に基づき、ペプトンおよびコバルトを基質としてペプチダーゼの組織化学的証明法に成功し昨年度本学会に発表したが（癌組織の組織化学的研究第三報）、さらに次の如き改良法を得た。

1) 新鮮小組織片を速やかに氷冷アセトン固定約 24 時間。純アセトン脱水（12—24 時間）
2) ベンゾール透徹（約 20 分） 3) パラフィン包埋（53°C. 30 分） 4) 切片（5—6 μ ）をキシロール、アルコールで脱パラ、蒸留水で簡単に水洗 5) 基質液に入れる（37°C. 4—6 時間） 6) 蒸留水水洗（よく洗う） 7) 0.1% 醋酸でちょっと分別、蒸留水水洗 8) 硫化水素飽和液に入れる（1 分） 9) 水洗（十分に、10 分位） 10) ヘマトキシリン核染色。通常の如く脱水、透徹、バルサム封入。結果 陽部部位は黒色

基質液 M 10 塩化アンモン水溶液を溶媒とし M 10 塩化コバルト溶液を作り、この液 500 cc にペプトン 2 g を溶かし同溶液 150 cc 中で透析（ペプトンは全量に対し 1% となる）透析された液をアンモニアで pH 7.5 に補正濾過し使用する。飽和硫化水素液、硫化第一鉄に微量稀釈濃塩酸を加え、発生した硫化水素を洗気塔で洗い蒸留水に飽和させる。（黄色硫化アンモンを用いてもよいが前者の方が標本が奇麗である）。

本法の特異性を証明するために次の如き実験を行った。1) 基質液よりペプトンを除くと反応は表れない。2) 基質液の pH を 7.0 より酸性とすると陰性となる。3) フォルマリン、硫化水素、青酸、昇汞、沃婁等の抑制物質の前処置により抑制され、また基質液に 0.1% にフォルマリンを添加することにより陰性化する。4) ペプトンの代りにアルブミンを用いるとほとんど陰性を示し、グルタミン酸ソーダ、アルギニン、ゲラチン等を用いても陰性、また市販のペプトン中には微量の糖蛋白の混在も考えられるので、澱粉、蔗糖、麦芽糖、乳糖、葡萄糖等を用いたが陰性、レシチン、トウイーン 80、尿素、安息香酸ソーダ等を用いても反応は表われない。5) 塩化コバルトの代りに塩化カルシュームを用いその後切片をアルカリフォスファターゼの証明法（Dempsey）の操作に従って処置したが陰性であった。6) フォルマリンおよび重クロム酸カリを含んだ固定液で固定した組織切片では陰性、アルコール固定のものでは反応は弱い陽性である。本法においては細胞核にコバルトの沈着を来す場合が多く、Siebent 等は数種のペプチダーゼは原形質内にも細胞核にも大体同様の活性度を示すことを生化学的に認めているが、また一方フォスファターゼの組織化学的証明法（高松-Gomori）において Martiu-Jacoby, L. Lison 等が指摘しているように拡散による結果とも考えられる。

私達は今回白鼠、二十鼠、海狸、家兎、猫、鶏、麩等 7 種の動物および一例の人体の正常臓

器組織を用い本法によるペプチダーゼの分布を検索、さらに白鼠腹水肝癌、吉田肉腫、人の胃腺癌および子宮扁平上皮癌等における所見を検索した。正常臓器組織においては各動物とも一般に同様の所見であるが、麤の腎曲細尿管は本法陰性、鵜のそれもわずかに陽性の成績であった。また海猿、人の副腎皮質においては他動物に比しことに強い陽性度を示した、その所見は表示する。

第1表 正 常 臓 器 組 織 に 於 ける 分 布

	白 鼠	二十日鼠	海 猿	家 兔	猫	ガ マ	鶏
小 腸 粘 膜 上 皮	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
小 腸 腺 上 皮	卅	卅	卅	卅	卅		
ブルンネル氏腺上皮	—	—	—	—	—		
胃 粘 膜 及 胃 腺 上 皮				—	—	±	
大 腸 粘 膜 及 腺 上 皮	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	+	十～卅
膵 腺 上 皮	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	卅	卅
ラ 氏 島 細 胞	±	±	±	±	±	±	+
肝 細 胞 及 胆 管 上 皮	+	+	+	+	+	+	+
クッペル氏星細胞	+	+	+	+	+		
腎 曲 細 尿 管	卅	卅	卅	卅	卅	—	±
腎糸球体及直細尿管	—	—	—	—	—	—	—
副 腎 皮 質	+	+	十～卅	+	+		
副 腎 髓 質	—	—	—	—	—		
気 管 支 粘 膜 上 皮	+	+	+	+	+	±	±
神経節細胞皮ブルキニー氏細胞	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅	十～卅
神経膠細胞及神経線維	—	—	—	—	—	—	—
滑 平 筋	卅	卅	卅	卅	+	卅	+
横 紋 筋	+	+	+	+	+		+
結 合 織	—	—	—	—	—	—	—
血 管 内 皮	—	—	—	—	—	—	—
白血球及赤血球	—	—	—	—	—	—	—
細網細胞及組織球	十～—	十～—	十～—	十～—	十～—		

±；陽性、陰性のはっきりせぬもの。 十～—；両者の見られる場合。

第2表 癌 組 織 に 於 ける 所 見

	増 殖 部	変 性 部	壊 死 部	間 質
白 鼠 肝 癌	卅	卅	—	+
吉 田 肉 腫	卅	卅	—	(肝細胞)
人 胃 腺 癌	+	+	—	—
人子宮扁平上皮癌	十・—		—	—

十・—；陽性例、陰性例が存在する場合。

悪性腫瘍組織においては肝内移植を行った白鼠腹水肝癌細胞はその母組織たる肝細胞に比し

強い陽性度を示し Greenstein の生化学的所見と一致する。また変性の傾向を示す腫瘍細胞は比較的強い陽性度を示すことがあるがその意味は不明である。吉田肉腫細胞も陽性を示す。人の胃腺癌では各例により差はあるが一般に陽性、子宮扁平上皮癌では陽性を示すものと陰性のものとある。

これらの所見は動物腹水癌では血清および腹水中のペプチダーゼの活性度は上昇し、人体癌の場合は対照に比し上昇を示す場合と変化なき場合とあるという K. Hinsberg 等の生化学的所見と対比すると興味あることである。

124. 腫瘍組織におけるフォスフォアミダーゼ反応について

富田耕二、武内忠男

On the Phosphamidase Reaction of Tumor Tissues.

KOJI TOMITA, TADAO TAKEUCHI

(Department of Pathology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto)

Phosphamidase in tumor tissues had been demonstrated histochemically by Gomori, and he mentioned that the specificity was found in acid range. Pearce considered that the specificity reported by Gomori was questionable. In this study, phosphamidase in malignant tumor tissues was examined histochemically. The histochemical techniques which had been adapted in our department were utilized in alkaline range (pH 9.0) and in acid one (pH 5.6). Phosphocreatine was used as substrate. The phosphamidase reaction was intensely found in cancer cells of some adenocarcinomas in stomach, liver, pancreas, breast and uterus examined, of some undifferentiated carcinomas in stomach, breast, urinary bladder and lung, and of some squamous cell carcinomas in uterus. Adenocarcinomas of thyroid gland and prostate examined also showed a phosphamidase reaction. On the contrary, it was found that there were many cancer cells, in which the enzyme was not entirely demonstrated, such as in other adenocarcinomas of stomach and rectum in some undifferentiated carcinomas of ovary, kidney and lung, in other squamous cell carcinomas of uterus, esophagus, urinary bladder and skin and in hepatomas. Phosphamidase of tumor cells seemed to be very closely related to that of the tissue cells of origin. On the other hand, the enzyme was demonstrated in some stromas, blood vessels and some infiltrated cells of tumor tissues. The results above mentioned were almost the same as the results of the demonstration of glycerophosphase which had been previously reported by us, and the specificity of this enzyme in tumor tissues was not found

in our study. The phosphoamidase reaction appeared mainly in cytoplasm of tumor cells. It was found also in nuclei, without relation to the intranuclear presence of the enzyme.

125. 腹水肝癌細胞の周囲にみられる細繊維の電子顕微鏡学的研究

中馬英二, 藤原 忠, 平池 適 (大阪市大病理, 電顕所)

Electron Microscopic Study on the Fibrils Surrounding Ascites Hepatoma Cells.

EIJI CHUMA, TADASHI FUJIWARA, HITOSHI HIRAIKE

井坂は腹水肝癌島の表面ならびに細胞間に、原発性へパトームの組織内に見られるものと本質的に同一と考え得る銀繊維が染出されることを報告した。間葉性細胞が全く含まれていないと見なされる肝癌島に銀繊維が証明されたことは、繊維形成の本質を衝く重要な所見と考えられる。われわれはこの繊維の性状をさらに電子顕微鏡学的に明らかにしようと思い次の実験を行った。

材料は大阪大学第一病理学教室より分譲された 130 糸, 7974 糸, および佐々木研究所から分譲された 601 糸, 602 糸を用いた。移植後 10 日乃至 12 日の腹水を可及的多量に採取し、これを 2500 rpm の遠心器で 15 分間遠心しその沈渣を用いた。第一の実験では、繊維のみを細胞から分離する目的をもって、a) 沈渣をヒアルロニダーゼ消化あるいはトリプシン消化を行い、また b) 超音波で細胞を破壊した材料をそれぞれ 1,000~35,000 rpm で分割遠心し、各分割を電子顕微鏡で観察したが、いずれの分割にも繊維を認めることができなかった。第二の実験では、細胞沈渣の超薄切片について観察した。沈渣を 1% オスミウム酸 (pH 7.3 酢酸ペロナル緩衝液溶液) で 30 分乃至 1 時間固定し、アクリル樹脂に包埋して、熱膨脹型超ミクロトーム (日本電子光学研究所 JUM-2 型) で硝子ナイフを用いて 0.05~0.2 μ に薄切し、これを電子顕微鏡 (JEM-3) で観察した。繊維は 602 糸から得た材料で最もよく認め得た。これは銀染色を行って光学顕微鏡で観察した所見と平行する。

細繊維は細胞の表面および細胞間隙にみとめられ、細胞表面のものは、表面を覆うようにあるいは細胞から生えているように見え、細胞膜との間には空隙がなく細胞膜との区別が明らかでない所もある。長さは 0.5~1.0 μ , 巾は約 0.1 μ , で、斜めに切断されて、竹槍の先端のように細く尖っているものが多い。また中が中空で管状のようにみえるものもある。縞は明瞭には認め得ないが、時にそれと思われる像があり、その週期は約 650 \AA である。繊維の表面に

は、無構造の物質が浸っている。細胞間に遊離しているものは、短かく切断されていて、その切り口は類円形または楕円形をしている。時に隣接する細胞間を繊維が連絡している像も見られる。

以上の所見からこの繊維がはたして膠原繊維であるか否か未だ断定し得る域には達していないが、正常肝細胞の超薄切片で見られる細繊維の像とよく似ており、また Wyckoff が発表している繊維芽細胞の表面に膠原繊維が密生して発生しつつある像に極めて近似してある等の点から膠原繊維である公算が大であると思われる。かつ切片で見られる膠原繊維は中空で管状に見えると Wyckoff がいっているが、そのような所見も見られる。しかし乍ら、銀繊維と膠原繊維が電子顕微鏡学的にはたして同一のものかどうか未だ異論も多いので、その点なお将来開明を要する。これを要するに、われわれは腹水肝癌細胞の超薄切片において、細胞の表面およびその間隙に膠原繊維と思われる細繊維を認めた。上皮性細胞のみからなるとされている肝癌島に、このような細繊維がみつめられたことは、繊維形成の問題に新しい光を投げたものと考ええる。

126. 結節性甲状腺腫の研究（続）病理組織学的研究

矢川寛一、田島 洋、丸山雄造、布施爲松（信州大学医学部病理学教室）

Study on the Nodular Goiter (Continued). Pathohistological Study

KANICHI YAGAWA, YO TAJIMA, YUZO MARUYAMA,
TAMEMATSU FUSE

われわれがここで結節性甲状腺腫として述べるものは甲状腺が持続的の結節状腫瘤を形成し、臨床的に稀に見る機械的障碍の他には特に症状を示さないいわゆる単純性甲状腺腫と、これと関連して悪性腫瘍像を伴ったいわゆる悪性甲状腺腫についてである。

症例は「表1」の如くで、そのうち病理組織学的検索の対象となった単純性甲状腺腫123例についてみると、「表2」の如く臨床的には全く良性と思われながら手術時すでに14例に悪性像のあることが分り、さらに組織学的に21例（17.1%）というかなり高率に悪性腫瘍像を

第1表

臨床診断	例数	全症例	組織学的 検索例
単純性甲状腺腫		200	123
悪性甲状腺腫		29	13
計		229	136

第2表

診断	結節の性格		
	良性	悪性	%
臨床診断	123	0	0
手術診断	109	14	11.4
組織学的診断	102	21	17.4

潜在していることが明らかになった。今その組織像についてみると、臨床的にも組織的にも良性像を示したものでは「表4」のようにその大部分は大小濾胞性コロイド型結節からなり、その他変性嚢腫、管状腺腫 (Fetal adenoma)、乳嘴状腺腫、リンパ性甲状腺腫 (橋本) が存在

第3表

コロイド腺腫	79
変性嚢腫	10
管状腺腫 (胎児性腺腫)	8
乳嘴状腺腫	3
リンパ性甲状腺腫(橋本)	2
計	102例

第4表

乳嘴状癌	17
乳嘴状腺類癌	1
Hürthle細胞腫	1
血管内皮腫	1
索状腺腫 (胎生性腺腫)	1
計	21例

第5表

乳嘴状癌	8
類癌	2
扁平上皮癌	1
血行性転移を作った 管状腺腫 (胎児性腺腫)	1
計	12例

した。次に臨床的には良性像を示しながら組織学的に悪性像を示したものでは「表4」のように乳嘴状癌がそのほとんどである。

Hürthle細胞腫の報告例は本邦では極めて稀であり、その占める分類的位置も学者により異なり、あるいは腫瘍細胞の特殊修飾型とも見做されているが、われわれの例では一部

に明らかに濾胞形成像を示し、濾胞上皮由来を考えさせる。次に臨床的にすでに悪性像を示したものでは組織学的にも悪性腫瘍像を示し、「表5」のようにやはり大部分が乳嘴癌からなる。かくの如く臨床的にはほとんど一様に見える甲状腺結節もこれを組織学的に検討するといろいろの像を示すものが含まれている。就中組織学的に明らかに悪性腫瘍像を示しながら、臨床的には単純性甲状腺腫として取扱われているものが決して少なくなく、他方甲状腺腫瘍自体には臨床にも組織学的にも悪性像を欠いていながら、転移を形成するいわゆる転移性甲状腺腫の存在することが分る。すなわち結節性甲状腺腫の臨床的悪性度の判定においては一般腫瘍学的常識にもとずく形態的性格が他臓器腫瘍程にはあてにならない。例えば前記転移性甲状腺腫にしても両者を強いて結びつけようすると「転移性良性癌」とか「良性転移性甲状腺腫」というが如き明らかに矛盾した用語が出てくることになる。結節性甲状腺腫はほとんど常に厚い結合織性被膜の形成をみるが、甲状腺悪性腫瘍にもしばしば当嵌ることで腫瘍組織は厚い結合織隔壁で甲状腺組織と境されている。さらにいわゆる乳嘴状癌の場合にはより鞏固な細胞や血管成分にほとんど欠けた舐脂様結合織が癌実質内に梁状乃至隔壁状に旺盛な発達を示しており、肉眼的にはしばしばこの結合織壁の一部から癌組織が直接発育しているように見える。今この間質

結合織について 2,3 の組織化学的検索を試み、あわせて普通間質結合織および濾胞内コロイド物質と比較をしてみた。すなわち乳癌間質結合織は極めて太い線維状構造物の配列からなり、その中に Hematoxylin-Eosin (淡青紫色), Kraus (青色) van Gieson (暗黄褐色), Azan Mallory (鮮赤色), Goldner (橙色) および Toluidine 青 (濃青色で一部に変色反応陽性) 等の諸染色でそれぞれ特有な色調を示す不均性物質が斑状に証明された。なお本物質は濾胞内コロイドの Fuchsin 嫌性部位と類似染色態度を示していることに気付いた。線維状構造自体も例えば Gram 染色では普通膠原線維に比べ強陽性に染り、また Toluidin 青染色では遙に染色性に乏しい。かかる間質結合織の性状は普通被膜結合織、あるいは丸山がさきに報告した胃癌間質のそれとかなり特徴的なものである。しかしかかる結合織の生成機転と濾胞の崩壊により流出した、あるいは一部の癌細胞の生成する遊離状態のコロイド物質との関係は興味深いものを思わせるのであって、甲状腺を母地とした乳癌状癌の特殊環境を考えたいのであるが、これは線維形成の本態一般に触れることで簡単に論ずることはできない。なお従来甲状腺腫瘍の悪性度の判定像として腫瘍組織のいわゆる被膜侵襲像が挙げられている。しかし実際問題として被膜生成途上においてとり残された腫瘍組織との区別はしばしば困難である。

いずれにしても間質成分に乏しい甲状腺に発生したいわゆる乳癌状癌の構築像乃至摘がり方は、上記間質結合織の特徴をも含めてかなり特異的なものであり、例えば今井の業績にある胃癌、乳癌あるいは子宮癌等におけるものとは大分おもむきを異にしている。

附 議

赤木制二： 只今の話の中に転移性腺腫なる分類学的名称を用いられたが、もはや我々はこの名称を広く腫瘍分類学の面から削除すべきだと考えて居りますが、御意見をお伺いします。

矢川寛一： 今述べましたように甲状腺腫瘍結節の生物学的悪性度の判定にあたり、一般腫瘍学の常識に基づく形態像が他の臓器の腫瘍程にあてにならない事を強調しているものであり、このような両者間の懸隔がとりもなおさず結節性甲状腺腫の一つの特徴と考えます。従って殊に臨床的分野をとりいれた本研究では当然組織学的態度をもってのみその悪性、良性を論ずる事は出来ません。即ち最初に申し上げましたように臨床的症狀の立場から悪性でないし良性甲状腺腫の語を用いた。

127. アゾ肝癌の間質反応

中馬英二、長谷川隆興、平池 適 (大阪市大病理)

Stromal Reaction of the Experimental Liver Carcinoma Induced by p-Dimethylaminoazobenzene.

EIJI CHIUMA, TAKAOKI HASEGAWA, HITOSHI HIRAIKE.

p-Dimethylaminoazobenzene による肝癌の発癌過程を極めて初期から時を追って組織学的に検索した。この際血管間葉性組織と上皮成分との相互関係に特に顧慮して観察した。100g-

前後のダイコクネズミを用い、半合成食を飼料としこれに 0.09 % の割合に p-Dimethyl-aminoazobenzene を混じた。なおこれ以外に、大阪大学医学部第一病理学教室において行われた実験の資料をも参考にした。

飼養一週間ですでに組織学的に極めて顕著な変化が見られる。小葉周辺部特にグリソン鞘周囲の肝細胞が好塩基性を減じ、核は小さくクロマチンが増加する。この部分の類洞は狭小化し、格子繊維の染まりが悪く、かつ星細胞および内皮細胞の増殖が極めて顕著である。2 乃至 3 週では、グリソン鞘の嚢粗化および未熟な血管間葉性細胞の増殖が見られ、この変化は小葉周辺部におよんでいる。なお増殖した血管間葉性細胞の間に偽胆管の増殖が初まっている。さらに、四週乃至六週になると偽胆管が組合織とともに著しい増殖を示しいわゆる *cholangiofibrosis* の像を示す。なおこの像と前記の組織変化との間には移行が見られる。この時期の肝細胞は核および細胞質ともに大きくなり、比較的好塩基性が少くない。その後の変化は発癌に至るまでは極めて多様である。多くは、*cholangiofibrosis* が強度におこりいわゆる *cholangioplastische Zirrhose* の像を呈するが、また血管間葉性組織の反応が極めて強く肉芽腫様となり、ために肝細胞の一部が圧迫されて萎縮壊死におちいつている像を見ることもある。これらは 4 週乃至 10 週の相当長い期間このような像を持続し、次第に輪状肝硬変の像に多く接するようになる。100 日乃至 130 日頃から悪性化の像が見られる。Hepatom の場合は、偽小葉の不定の場所の細胞乃至細胞群が癌化するようであり、或る程度増殖した癌細胞集団とその附近の組織の間葉性成分の態度をみると、前者では PAS で染まる線維が少いのと比較して、後者では正常肝実質でみられるよりもむしろ著明に PAS 陽性の繊維が染まってくる。また *cholangiofibrosis* を示す組織の偽胆管上皮が異型性を示し胆管癌と見られる像を示すのを見た。

われわれは先に、methylcholanthrene 皮膚癌の組織発生を検索したが、その際極めて初期に漿液性皮膚炎乃至湿疹様とも名付くべき変化が起り、これに上皮および血管間葉性成分の *potenz* がともに高まり、その間にある基底膜がむしろ著明に厚くなる平衡増殖期とも名付くべき過程を経て発癌に至ることを述べた。アゾ肝癌の発癌においてもこれとほぼ同様の変化が、臓器の特殊性に修飾されて見られると考えられる。

VIII 発 癌 Carcinogenesis.

128. 環 境 と 発 癌 過 程

大島福造, 岩瀬正次, 印牧富士乃武, 駒田慶一 (名古屋大学医学部病理)

Relationship between Carcinogenesis and Environment

FUKUZO OSHIMA, SHOJI IWASE, FUJINOBU KANEMAKI, KEIITI KOMADA

癌の発生が地理的にその分布をことにすることは、すでにわれわれが数十年に亘って調査し、その都度報告してきた所であり、日本中部地方の各県における癌発生分布図は、およそ完成の域に近づきつつある。しかしなお未踏査の地方があり、またその発生の濃淡や戦前戦後の推移等々については、今後一層の正確なる調査を要する。本年度においては高地と低地とにおける極端な対象の地を選んで、その土地において動物を飼育して、発癌実験を行って、人体において認めている事項を確証しかつは癌発生と環境の影響について検索せんとした。すでに数年来動物移植腫瘍をもって、高地と低地に動物を飼育することによって、高地においては移植腫瘍の発育の不良をみ、低地においては反対にはなほだしく増強することを、各種の実験によって証明し得ているが、腫瘍の発生に関する方面の検索は長時日を要し、ようやく本年度において、その成績の一部を把握することができた。われわれは本実験に当っては動物を長日月間高地低地の環境において飼育して、これに発癌物質を与えて、これによって発癌の難易を確かめさらにこれに附随した種々の組織変化を研究せんとして、次の実験を行った。

実験場所は標高 2800 米の乗鞍岳、実験開始は 8 および 9 月、平均気温約 10 C, 気圧 537 mmg. の土地に、数年に亘って内部交配を続けた体重 60~80g. の白鼠を一実験 60 頭の割におき、一方濃尾平野の低地に同様の白鼠を全く同一飼料を与えて同様管理のもとに飼育し、その動物に 0.06% DAB (p-dimethylaminozobezene) を 5 カ月に亘って連続試食せしめて、その間各時期に随時剖検して、肝臓の態度を検した。試食動物は高地低地ともに早期には若干の斃死動物を出す、後には順調な経過をたどる。しかし高地において試食せしめた白鼠の眼色はやや低地におけるより黒味がかかるを常とする。われわれはなお高地低地飼育動物について皮膚発癌の実験を行っているが、その成績は次報にゆずる。以上のほか 32% 四塩化炭素オリーブ油を体重 1g に対し 0.05 c.c. 胃内注入をして、14 日間に亘って高地低地飼育動物間における肝臓の変化を比較し、また肝臓の部分的切除を高地と低地とにおいて同時に行って、再生治癒の状態を検討した。これらの実験には各々熟練を要し、ことに厳冬期の山岳上における動物の飼育には決定的の危険をおかし、ようやく遂行し得た。かくして得た成績は低地環境における白鼠の四塩化炭素経口投与においては、24 時間にして肝細胞の変性壊死が最高に達し、

第3日より再生修復機能があらわれ、第10乃至14日にして正常化したが、高地環境飼育動物では、第3日にして最も強い肝障害が現われ、以後は再生像をみるが、第14日においてもなお一部に病変を遺残した。肝臓切除による再生像は高地環境動物において肝細胞の再生が遅延し、結締組織増生は却ってやや充進することを多数の実験によって認め得た。DAB試食による肝臓の変化については、150日間を観察し得た高地環境下の動物では悉く肝臓の形態が小さく、肝臓の硬変性変化がはなはだしく高度なるにかかわらず、肝臓癌の発生が軽微でありかつ低率(55.5%)である。しかし中には相当大きな腫瘍結節を形成した例もあった。これに反して低地環境下の白鼠にあっては肝臓硬変の発生が少なくかつ軽微で、肝臓癌の形成は高率(92.9%)にかつその形態も大なるものが多く、一見して実験後同一日数の例を比較する時には、顕著に差異を見出すことができる。組織学上においては両環境の相違によって変化の程度の差以外に特徴ある差異を見出し得ないが、低地環境下の動物においては胆管の増殖が常に強い。実験後120日の多数の例についてみると、高地環境下の白鼠にあっては肝硬変の発生が特に著明な例が多く、肝臓癌の形成は時に認められる程度であるにかかわらず(44.4%)、低地環境において同一時間に同一方法をもって管理した白鼠にあっては、肝臓癌の形成が比較的しばしば(62.5%)あり、肝硬変性変化はごく軽微な例が多い。90日を経過した例にあっては高地飼育の例において、すでに肝臓の萎縮と肝臓硬変を呈する例が多く腫瘍性結節を認める例がない。しかるに低地飼育の動物にあっては数例の腫瘍結節を形成した例があるほか、間質増殖の著明な例が少ない。実験後14日においては高地飼育例においては小葉周辺部に肝細胞の変性、核の大小不同、濃縮等を認めるが、肝細胞の増殖や胆管の増殖開始はみない。低地環境にあっては小葉周辺部の肝細胞の肥大、胞体の塩基性化をみ、胆管の増殖開始、間質結締組織の増加を認めた例がある。

要するに低地飼育動物にあっては肝臓実質細胞を主として変化せしめることがはやくかつ強度であり、高地環境飼育動物にあっては間葉系細胞をして動揺動員せしめることが、上皮性細胞を動かしめるより強くかつ迅速なることを想定せしめ、DAB試食実験による肝臓癌の発生、間質増殖の機能の上から観てその差を承認せしめられるのである。

以上の諸実験を考究すると、われわれが人体において調査し得ている癌発生が地理的に低地高地によって差異のある事実の一面を、動物実験によって証明し得たかの如くにも思考される。われわれは肝臓以外に血液像の変動、骨髓ならびに下垂体、副腎等々の組織変化についても、高地環境と低地環境動物との間にかかなりの差異を認めているが、これらもまた癌発生の多寡に對して何等かの示唆を与えしめる点であろう。

(文部省科学研究費による)

129. 温泉による発癌防止の研究

岡田俊郎 (岡大温研)

Studies on the Prevention of Cancer by Thermal Springs

TOSHIO OKADA

温泉地癌死亡率の統計的観察を行った所、第1表の如く、放射能泉たる三朝村において隣村乃至日本全体に比し明らかに癌死亡率が少いことを証明することができました。そこでハツカネズミにつき、バター黄を発癌物質とし、肝臓カタラーゼ値の測定および肝臓の組織像を判定基準として、温泉入浴乃至飲用の発癌におよぼす影響を実験的に追究致しました。

実験材料ならびに実験方法： 生後約 50 日目の正常に発育せるハツカネズミに、発癌物質として、800 g の固形食に最初 1% の D. A. B. オリーブ油を、投与 15 日後は 3% D. A. B. オリーブ油を 20 cc 加えて、6 カ月間投与し、後断頭、(肝臓の) 検索を行った。入浴期間は連続 30 日間、飲用期間は 3 カ月間とした。入浴方法は 1 日 1 回 38°C 10 分間の全身浴とした。山田古は山田共同湯を 1 カ月以上密栓放置して放射能をほとんど壊変せしめたものである。

飲用もまたこれと同一の温泉水および水道水を用いた。肝臓カタラーゼ値の測定は KMnO_4 を使用する滴定法によった。

実験成績： 肝カタラーゼ値は入浴群においては、投与前にては、淡水 3.64, 山田古 4.32, 温研 7.07, 山田新 7.68 にて温泉入浴が推計学的にも高く、投与後においては淡水 4.64, 山田古 4.94, 温研 4.18, 山田新 3.48 で少い。飲用群においては、投与前にては、山田古 3.49, 温研 7.46, 山田新 7.17 で温研、山田新の放射能泉飲用が推計学的にも高く、投与後においては、山田古 5.16, 温研 5.13, 山田新 4.53 で低いのであります。組織学的には各々の肝臓の一部分につき、切片をつくり、ヘマトキシリンエオジン染色を行い、次の如き所見を認めました。入浴群においてはバター黄投与 6 カ月にては、核肥大(+), 巨大核(+), 細胞不整列(+), 潤濁変性(+), 空胞変性(-), にて、投与前にては、淡水は核肥大(±), 巨大核(+), 細胞不整列(±), 潤濁変性(+), 空胞変性(+), Rosette(+), 山田古は、核肥大(+), 巨大核(+), 細胞不整列(+), 潤濁変性(±), 空胞変性(-), 温研は核肥大, 巨大核(-), 細胞不整列(-), 潤濁変性(-), 空胞変性(-), 山田新は核肥大(±), 巨大核(-), 細胞不整列(-), 潤濁変性(-), 空胞変性(-), であります。投与後にては、淡水は、核肥大(+), 巨大核(+), 細胞不整列(+), 潤濁変性(±), 空胞変性(-), 核萎縮(±), 山田古は核肥大(±), 巨大核(-), 細胞不整列(±), 潤濁変性(-), 空胞変性(±), 核萎縮(±), 温研は核肥大(+), 巨大核(±), 細胞不整列(±), 潤濁変性(-), 空胞変性(+), 山田新は核肥大(+), 巨大核(+), 細胞不整

列(+), 潤濁変性(+), 空胞変性(±)であります。飲用群においては投与前にては, 山田古は核肥大(±), 巨大核(+), 細胞不整列(+), 潤濁変性(+), 空胞変性(+), 温研は核肥大(-), 巨大核(-), 細胞不整列(-), 潤濁変性(-), 空胞変性(-), 山田新は核肥大(±), 巨大核(-), 細胞不整列(-), 潤濁変性(-), 空胞変性(-), 山田新は核肥大(±), 巨大核(-), 細胞不整列(-), 潤濁変性(-)であります。投与後にては, 山田古は核肥大(±), 巨大核(-), 細胞不整列(+), 潤濁変性(±), 空胞変性(-), 温研は核肥大(+), 巨大核(+), 細胞不整列(+), 潤濁変性(+), 空胞変性(-), 細胞壊死(+), 山田新は核肥大(+), 巨大核(+), 細胞不整列(+), 潤濁変性(-), 細胞壊死(+))であります。

結論: 1. 癌死亡の全死亡に対する比は放射能泉の所在地である三朝村が隣村乃至は日本全体の癌死亡率に比し有意に少し。2. ハツカネズミ肝カタラーゼ値は D. A. B. 投与前入浴および飲用群において対照に比し低下が防止されており, また D. A. B. 投与前温泉使用群では組織学的にも正常像に近く, 変化はほとんどみられない。これに対し D. A. B. 投与後の温泉使用群には対照水道水群と同様の变化をみとめた。

130. 新 発 癌 論

福島 鉄雄

A New Hypothesis Concerning Carcinogenesis

TETSUO FUKUSHIMA

私の新発癌論は次の如くである。: 「癌」45 巻, 557 頁に略述し, 拙著「人癌の多糖類療法」(1954. 3. 31) に詳述せる「多糖類仮説」によれば, 生体内の特殊状態(活性)にある或種のムコ多糖類(アミノ糖含有は細胞の解糖酵素 Phosphorylase と結合することにより, 細胞の正常グリコーゲン解糖を, 従ってエネルギー発生を, 従ってまた細胞の成長増殖を阻止(調節)する。故にこの活性多糖類を産生する酵素(複数。細胞の内および外に存すると考えられる)は細胞解糖阻止すなわち生長阻止酵素と称し得べく, J. A. Miller and E. C. Miller 等研究の細胞分層の上清中の h 成分(癌原性アゾ色素や炭化水素と結合する蛋白)は細胞内に存する阻止酵素に相当するものと想像され, また例えばリゾチーム等は細胞外に存する阻止酵素の一と思われる。

さてこの酵素の不活性化乃至破壊により, 細胞の発生エネルギーが増大し, これが第一次的原因(原動力)となって細胞の増殖が始まるが, 増殖はもちろんエネルギーのみでは行われず, このエネルギーを用いての蛋白合成機能の充進(細胞核の働きを要す)その他が伴わねばなら

ぬ。さて発癌物質（乃至因子）は私の仮説ではこの細胞生長阻止酵素を破壊するものと仮定しておる。しかして該物質の作用が軽度の間は、この酵素の破壊も軽度で、酵素の再合成も行われるので、この酵素の量従って増殖細胞の変化は未だ可逆的であるが、該酵素の破壊が一定限度を越すと、その再合成は不可能となり、酵素の欠損状態は不可逆的となる。しかしてこの酵素は細胞の解糖阻止酵素であるから、この酵素の破壊が漸次高度となれば、細胞の解糖のレベルも漸次高まり、解糖エネルギーの利用率の上昇するに従って、酸化諸酵素の必要性が減少するため、実際これらの酵素の減少が起る。またこれと同時に蛋白合成機能が漸次充進することはもちろんである。さて今述べたような細胞生長阻止酵素の欠損状態が不可逆的になれば（これは Miller and Miller 等の酵素抹殺にあたる）、これに照応して細胞質遺伝子および核遺伝子もついに不可逆的变化を受けるものと考ええる。（蛋白合成機構の不可逆的变化もこれとともに起る。）これがすなわち細胞の腫瘍化であり、生長阻止酵素の破壊の比較的低度の時そうになったのが良性腫瘍、破壊の比較的高度の時そうになったのが悪性腫瘍である。すなわち腫瘍化にはこの酵素（複数）が全部抹殺される必要はなく、或程度以上の破壊を受けて、酵素の欠損状態が不可逆的となれば充分であり、また比較的低悪性度低き腫瘍細胞の内外に残存する生長阻止酵素が、何等かの原因でさらに破壊される時は、その腫瘍細胞の悪性度は一層高まるものと考ええる。

従来の発癌に関する核遺伝子または細胞質遺伝子の「突然変異説」では、遺伝子の第一次的変異が発癌の原因だとするが、本文の仮説では細胞生長阻止酵素の一定限度以上の破壊という第一次的原因に基く細胞全体に亘る諸変化の窮極に、最後に両遺伝子もいわばギリギリに追いつめられてついに不可逆的变化を起し、これが腫瘍細胞の性質を固定するものと考えるのである。すなわち細胞の変化形質が固定するには、(イ)遺伝子の突然変異が先行する場合の他に、(ロ)これとは丁度逆に細胞質の或変化が基になり、変化が全細胞におよび、最後に両遺伝子も不可逆的变化を起す場合があり、発癌はすなわち後者であるというのが本仮説である。

以上が私の新発癌論の骨子である。従来の「突然変異説」は実験的確認なく、また発癌に至るまでの過程は漸進的で、どこで突然に癌化したかを組織学的に決定することはできないので工合が悪く、その他にも種々の欠陥があって漸次その支持者を減じつつあるやにも思われるが、本仮説によれば過程は漸進的なはずで、都合が良い。また発癌の「刺戟説」はその刺戟を細胞成長阻止酵素を破壊する刺戟と制限定義すればそのまま容認し得る。次に「一切の発癌をウィールスに帰せんとする説」に関しては、「発癌性プロウィールスの仮説 蓮見氏微小体は真のウィールスか」（日本病理学会々誌 42 巻、昭和 28 年地方会号）において批判を試みておいた。また発癌の「癌菌説」については、「ウィールスあるいはプロウィールスを保有する癌菌

の仮説。動物癌と植物癌の本質は同一か」(昭和 29 年日本病理学会東部地方会)にこれまた批判しておいた。これらの諸仮説を合すれば種々雑多の原因による一切の発癌を統一的に(一元的)に説明し得ると思われる。

発癌論についてはこの他にも論ずべきことがあまりに多くここに述べ尽せぬので、これらの詳細については拙著「統一的新発癌論」(印刷中)に譲る。

131. 発癌と解糖との関係に関する思索

——腫瘍と炎症との問題等——

福島 鉄雄

Some Speculations on the Relationship between Carcinogenesis and Glycolysis. ——Neoplasm and Inflammation——

TETSUO FUKUSHIMA

前掲「新発癌論」(仮説)によれば、細胞の解糖阻止酵素(成長阻止酵素)の不活性化乃至破壊により、細胞の解糖が亢進し、エネルギー発生の増大することが細胞の増殖乃至発癌の第一次的原因である。故に細胞の解糖が生理的に、または何等かの原因ですでに亢進せる状態にある時は、その細胞の増殖乃至発癌の機会は大増大するはずである。例えば

1. (イ)植物は外傷、非常に広範囲の化学的刺戟、細菌その他の微生物により極めて容易に異常増殖を起し、または植物癌といわれる Crown gall (以下 Cg と略す) を発生するが、これは以上の諸刺戟が細胞生長阻止酵素の不活性化乃至破壊因子として、しかも生理的にすでに無気性解糖の可能な植物に作用するものと考えたと当然のことと思われる。次に Cg は近時の研究によれば動物癌に相当する真正の植物癌という見解が有力であるが、¹⁾ de Ropp は慎重に考慮して、Cg 中には真の癌の定義にあてはまるものの存することは疑ないが、またそこまでは行かず、自律性の増加(それも可逆的のことも不可逆的のこともある)位に止る変化も多いことから、Cg を一概に動物癌の如き真正の癌と同一視することは危険であるといっておる。しかし前述の理由により植物は極めて容易に異常増殖を起すので、試験植物の種類や刺戟の強さによって種々の程度の自律性の増加も、その窮極としての真の癌もともに発生し得ることはむしろ当然と考えられる。(ロ)下等動物においてもこの間の事情は植物に似ている。すなわち分化度低き細胞で解糖のレベルも高等動物より高いから、諸種の刺戟で異常増殖や発癌を起し易い。この際これらの刺戟で炎症も起れば、炎症と腫瘍との共存、あるいはそのいずれとも区別でき兼ねる状態が出現する可能性が考えられるが、事実もその通りである。(ハ)高等動物

では以上と違い生理的に酸酵が見られないので、(イ)に述べた諸刺激で炎症は速かに起るとしても、同じ刺激で細胞生長阻止酵素が極度に不活性化乃至破壊されて解糖が充進し、ついには発癌に至るまでには長時日を要するので、同一刺激による炎症と腫瘍の同時または同時に近い発癌はあり得ず、また組織像も全く別個のものとなるはずであり、事実もまたその通りである。なお(ロ)の下等動物と(ハ)の高等動物との間にはあらゆる段階があるはずである。

2. ① Rous 等によると、家兎の耳のタール塗布による Berenblum のいわゆる潜伏性 (latent or dormant) 癌細胞は、その局所に孔をあける (punch) ことにより容易に促進 (promote) されて癌 (ツモール) を発生するが、② 単純な incision はこの作用弱く、また ③ Linell によると superficial traumatisation には促進作用はないというが、以上は高度の外傷による解糖の高度の充進のみに促進作用があるものと解される。植物における *Phytophthora tumefaciens* Smith 接種による Cg 発生にも接種のみでは不十分で、④ この他外傷を与えることが不可欠の条件であり、これも以上と同様に解される。ただし植物の場合は動物の場合と異なり、如何に軽度の外傷でも Cg は発生する (外傷の大きな程大きな Cg が発生する) が、これは植物における解糖のレベルが動物よりも生理的に高いためと思われる。

その他 ⑤ Glinos 等によると、癌原性アゾ色素の至適量以下の量を与えた動物で、肝を部分的に切除すると、残った肝の部分における肝癌の発生率は手術を施さぬ対照動物よりも高いというが、これも以上の外傷と同様に解し得る。

3. 次に発癌性ウィールス(v)による発癌でも、vの接種のみでは成功せず、さらに第二因子を要するものとされている。例えば大島教授によれば、家鶏肉腫vを他の健康家鶏に接種後、さらに骨折、異物挿入等の処置を施して初めて肉腫が発生するが、これはこれらの処置により保有細胞 (Berenblum の潜伏性肉腫細胞か) の解糖が充進し、エネルギーの発生が増大するために、その細胞が増殖し肉腫 (ツモール) の発生を見るに至るものと解されよう。Bittner の乳因子による発癌も、この因子の他に、遺伝因子やエストロゲンという第二、第三因子を要するが、これらの因子の作用機序の少くとも一部は、やはり解糖の充進ということに帰しはせぬかと想像される。Berenblum の促進作用の機序について、⑥ 彼は 1954 Delayed Maturation Hypothesis なる仮説を発表している。これを批判するには生長阻止酵素が細胞の内および外に存するという仮説を詳述する必要があるが、ここに論ずる余裕がないので、発癌と解糖に関するここに述べなかった思索とともに、拙著「統一的新発癌論」(印刷中)に譲る。

文 献：

- (1) R.S. de Ropp, Botan. Rev., 17 (19) : 629-70, 1951
- (2) J. Berenblum, Canc. Res., 14 (7) : 471-7, 1954

132. アゾ化合物の電子状態および化学反応性と発癌作用

永田親義, 福井謙一, 米沢貞次郎, 北野尙男, 稲本善昭, 金井克至, 田頭勇作
(京大工学部, 病理)

Electronic Structure and Chemical Reactivity of Azo Compounds and Carcinogenic Activity of These Compounds.

CHIKAYOSHI NAGATA, KENICHI FUKUI, TEIJIRO YONEZAWA, HISAO
KITANO, YOSHIAKI INAMOTO, KATSUSHI KANAI, YUSAKU TAGASHIRA.

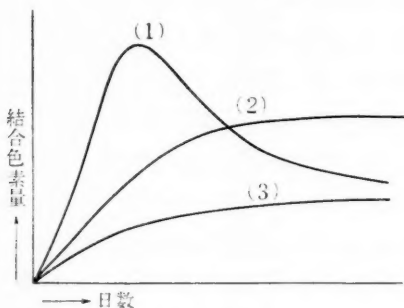
われわれはさきに芳香族炭化水素の電子状態と発癌作用との間に顕著な平行関係の存在することを見だしすでに発表した。(痛 45 403, 1954. *Cancer Research* 15, 1955, in press) 同様の定量的な関係がアゾ化合物についても見いだされる。ミラー等による最近の実験により発癌の第一段階は発癌物質が生体内のある種の蛋白質と結合することであると考えられている。アゾ化合物についてはとくに多くの研究がなされているが、この際の反応中心および反応型式についてはいまだ明らかでない。われわれは DAB およびその置換体について電子状態をしらべつぎのごとき帰納則をみだし、反応中心および反応型式についての一つの新しい知見を得た。1. 蛋白質との結合にあずかるアゾ化合物を反応中心はアミノ基の N 原子で、これを主発癌団と呼びこの位置の frontier 電子 (F-電子) 密度が適當の範囲にある物質は結合量が大きくしたがって発癌性も大きい。この範囲は 0.30~0.41 の間にあり、これより大に過ぎると結合相手である特殊の蛋白質と結合しないうちに他のものと反応してかえって結合量は減少し発癌性は低下する。2. アゾ結合は蛋白質との結合にはあずからず、分解して非発癌性であるアミンに転化する際の反応位置と考えられる。(したがってこの場所の F-電子密度はあまり重要な影響をもたないかあるいは電子密度が大きいほど発癌性は小さい。第1表は DAB およびその各種置換体, p-Aminoazobenzene ならびに p-Dimethylaminobenzalaniline 等の F-電子密度と発癌性とを比較したものである。これをみると主発癌団の F-電子密度と発癌性の大小との間に顕著な平行関係がみられる。(A) に属する化合物は主発癌団の F-電子密度 (F_{Amino}) が上述の適當範囲にあるもので、これらはすべて発癌性をもっている。もちろん細部にわたって F-電子密度の大小で発癌性の大小を説明することは困難であるが、これは F_{Amino} , F_{Azo} のほかにさらに当然入ってくる拡散恒数のような物理的な因子をも考慮しなければならないことをしめしている。(B) に属する化合物の F_{Amino} の値は適當範囲の閾値附近にあり発癌性は非常に弱いか、あるいは全くない。2'-NO₂-, 4'-NO₂-DAB は上の閾値の、2'-CH₃-, 4'-CH₃-, 2-CH₃-DAB は下の閾値の附近にある 3-CH₃-DAB は結合位置が立休

第 1 表

	COMPOUNDS	主発癌団の F-電子密度	アゾ結合の F-電子密度	発癌性
(A)	DIMETHYLAMINOAZOBENZENE (DAB)	0.3527	0.8070	++
	2'-F-DAB	0.3651	0.7833	++
	3'-F-DAB	0.3523	0.8069	+++
	4'-F-DAB	0.3645	0.7813	+++
	3'-CH ₃ -DAB	0.3529	0.8084	+++
	3'-Cl-DAB	0.3526	0.8070	++
	3'-NO ₂ -DAB	0.3541	0.8083	++
	2'-Cl-DAB	0.3520	0.7965	+
	4'-Cl-DAB	0.3517	0.7958	+
	3'-OH-DAB	0.3533	0.8142	-
(B)	2'-NO ₂ -DAB	0.4131	0.6429	+
	4'-NO ₂ -DAB	0.4108	0.8221	-
	3-CH ₃ -DAB	0.4103	0.7168	±
	2'-CH ₃ -DAB	0.3099	0.8363	+
	4'-CH ₃ -DAB	0.3139	0.8501	±
	2-CH ₃ -DAB	0.3178	0.8434	-
(C)	4'-CH ₃ CONH-DAB	0.2785	0.8630	-
	2-OH-DAB	0.1544	0.8168	-
	2'-OH-DAB	0.1139	0.6424	-
	4'-OH-DAB	0.1163	0.6824	-
	4'-NH ₂ -DAB	0.0901	0.6152	-
	AMINOAZOBENZENE (AB)	0.1942	0.9806	-
	P-DIMETHYLAMINO BENZAL-ANILINE	0.1893	0.9262	-
	N, N-DIMETHYL N'-BENZOL-P-PHENYLENEDIAMINE	0.0934	0.9384	-

的に妨害をうけ、したがって発癌性が極めて微弱になるものと思われる。2'-CH₃、2'-NO₂-DAB が発癌性を示すのは 2' 位置の置換によりアゾ位置の反応性が弱まることによるものと考えられる。(B) に属する物質は蛋白質との結合量はかなりの程度に達するから発癌実験の期間を延長することによって発癌性を生ぜしめ、あるいは増大せしめ得る可能性がある。事実、4'-CH₃-DAB は長期間の実験を行うことにより DAB とほとんど同程度の癌発生率をしめすことが報告されている。したがって 2-CH₃-DAB も、より長期間の実験を行えば発癌性をあらわすかもしれない。(C) に属する物質は F_{Amino} の値が下閾値よりも遥かに小さいものであるが、実験的にも全く発癌性をしめさない。4'-OH、2'-OH-DAB は DAB の代謝産物として得られることが実験的に明らかにされているが、これらの F_{Amino} は極めて小さくなっている。したがって蛋白質との結合能力はほとんどなくなり生体外に排出されるのであろう。これ

が DAB 解毒過程の一つであると考え。AB が発癌性をもたないことから、 CH_3 基が蛋白質との結合に不可欠であるとの考え方があがるが、われわれの結果によると F_{Amino} の減少によって説明される。同様に p-Dimethylaminobenzal-aniline 等が発癌性をしめさないのはアゾ基が発癌過程に不可欠であるためではなく F_{Amino} の低下と $-\text{C}=\text{N}-$ あるいは $-\text{N}=\text{C}-$ 結合の切れ易さに基づくものと考えられる。



第 1 図

ミラー等の実験によると結合色素量曲線はそれぞれの物質により異なっているがほぼ第 1 図のような三つの型に分けられる。すなわち (1) は結合量が急激に極大に達するとともに、また急に減少するもの、(2) は極大に達するまでに長期間を要し、しかも極大値附近の値をとる期間が長いもの、(3) はほぼ (2) と同じ傾向であるが、結合絶対量が極めて小さいものである。上述の

(A)(B)(C) の各群はそれぞれこの (1) (2) (3) の各型に対応しているものと考えられる。

以上のように蛋白質と結合する反応の中心はアミノ基の N 原子であり、この場所の F-電子密度が発癌性の大小を決定するもっとも重要な因子であることが明らかになった。発癌性物質と蛋白質との反応の際の反応型式について従来の理論ではすべて蛋白質内の作用基が求電子的にはたらくものと考えられているが、われわれの研究結果はこの反応が求核的であるとしてはじめて導かれる。蛋白質内の求核的作用基として考えられるものには $\text{R}\cdot\text{COO}^-$, $\text{P}\cdot\text{O}^-$, $\text{R}\cdot\text{S}^-$, $\text{R}\cdot\text{O}^-$, $\text{R}\cdot\text{NH}^-$ 等があり、このいずれと反応するかは今後の実験にまたねばならないが、これらの基を有する特殊の蛋白質が発癌性物質と結合することによって、化学的性質が変化することが発癌の原因になるものと考えられる。

(文部省科学研究費による)

133. ウィルス HST (Hamazaki) の白鼠腸管内感染 による実験的腫瘍形成

浜崎幸雄, 近藤正次, 池上市郎

Experimental Tumor Formation Induced by Intestinal Infection
of the HST (Hamazaki) Virus.

YUKIO HAMAZAKI, SHOJI KONDO, ICHIRO Ikegami

(Department of Pathology, Okayama University Medical School)

We have already verified that the agent (HST Virus) of Yoshida tumor will

easily cause infection in the intestinal ducts. This result as the motive we performed this experiment, according to tumor producing plan.

There is no literature available showing any previous example in which malignant tumor was formed successfully by feeding transplantable tumor. With the interval of 4-5 days, 2-3 g of Yoshida tumor was repeatedly fed to hybrid rats and we found that there occurred malignant mesenchymomesotheliomatosis in about 18 % of the experimental animals (17 tumor occurrences in 94 cases) and female has three times the rate of production as that of male. The transplantation rate of the tumor produced was found to be 95 %.

On performing histological research, at early stage only the granulative inflammation in viscera can be observed as in the case of HST Virus inoculation but later on, growth of mesenchymal cells gradually become active and finally become neoplastic.

In lungs the capillary endothelial cells of alveolar septum carry on diffusely neoplastic growth. In liver the stellate cells, in spleen the reticulum cells as well as endothelial cells of sinusoid, and in lymph nodes reticulum cells carry on neoplastic growth. In peritoneal cavity tumor is formed by the growth of serous cells on perivascular milk-spots. In brain there occurs neoplastic growth of endothelial (or mesothelial) cells of subarachnoidea, and occasionally ependymal cells, too, independent of arachnoidea, carry on a tumorous proliferation. In addition, in the petrous portion of temporal bone there sometimes grows a small tumor in the area surrounding middle and internal ear at its center. The fact that tumor grows synchronously in an organism from each different mother cell according to the different organs of body indicated, as has already been pointed out above, that in view of the orthodox oncogenesis this tumor belongs to an entirely exceptional kind, and moreover, such a tumor is admissible only in viral tumor. Thus our introduction here of HST Virus which we have been studying ever since 1950 will not be unreasonable at all, we believe. Furthermore, we obtained successively inoculable agent from the filtrate of new tumor produced by feeding Yoshida tumor, and we proved the mutual neutralization ability between the agent and HST virus. The rats that acquired Yoshida tumor immunity also have complete immunity to the new tumor, and in addition we proved definitely that its opposite immune phenomena can be established.

The new tumor development took place in the period of about 40 to 90 days of the feedings and no more tumor were found after about 110 days of the experiment. In the later period the experimental animals show antibodies against HST Virus in their sera.

As regards the course of virus infection, even considering the previous experiments, infection from the intestinal ducts is most suspicious. A part of the

rats, comparatively soon after start of feeding, commences diarrhea and dies. These rats show all the phases from granulative inflammation to neoplastic changes in the above mentioned organs. We can think of virus entering oral cavity and passing salivary glands and tonsilla and attacking the neck lymphnodes, but submaxillaay lymphnodes are rarely invaded. And occurrence of an independent tumor in middle and internal ear accompanying labyrinthial disturbance can perhaps be considered as a certain peculiar modus of infection.

Control Experiment. The point that requires the greatest precaution is transplanting of living tumor cells from digestive canal. (1) Right after feeding and a few hours after feeding, the abdomen is opened and with injection needle (1/2 mm) four places on the stomach wall and six places on the small intestine wall are pricked, and an observation was made, after closing the abdominal wall. All the cases showed no changes. (2) The stomach wall and then jejunum wall were punctured with injection needle (1/1 mm) and scraped; 2 out of 25 cases produced ascites tumor. Save primary development in injured areas of digestive canal the tumor possessed characteristics exactly same as those of Yoshida tumor, but different from those of the new tumor, (3) When a few of Yoshida ascites tumor cells were intravenously injected to rats, a part of them produced tumor and other part of animals did not produce tumor. In either case mesenchymomesotheliomatosis as above mentioned could not be observed and the characteristics of tumor thus produced were exactly like those of Yoshida tumor. (4) The new tumor cells produced by feeding differ greatly from the Yoshida tumor cell, and especially as they make nucleal inclusion bodies. From these data they could not be considered as cell-transplanting.

Hirosaki strain sarcoma, Takeda sarcoma, Ehrlich's cancer and ascites liver cancer were fed as control experiments, the first two cases produced new tumor in rats and we managed to isolate similar filterable agents from both the original and newly induced tumors. And in case of the last two we could observe no such thing. (文部省科学研究費による)

附 議

大島福造: 経気道的 (吉田和夫), 経口的 (沢田幸次) に吉田内腫を Ratte に与へて, 前者では顎下腺部に, 後者では組織に障害を与えておいた時にはその部に吉田内腫を形成しています。いずれくわしく報告いたします。

浜崎幸雄: 初代発生の組織像は吉田腫瘍と非常に違っていますが十数代継継ぐと段々吉田腫瘍に似てくる。大島さんのところでは腹水の少量を投与するそうですが私の方では大量の腫瘍組織を与えております。両者間の成績の相違は消化管内に入るウイルスの量に因るであろう。

134. 実験的肝癌の形成過程における組織化学 及び生化学的研究

新保幸太郎 (札幌医科大学癌研究室)

Histochemical and Biochemical Studies on the Development of the Butter Yellow-induced Rat Hepatoma.

KOTARO SHINPO.

すでに完成された癌組織の組織化学的、生化学的研究は、実験癌のみならず人体の癌についても多数行われたが、癌の形成過程すなわちいわゆる前癌期の状態に関するものは比較的少ない。

今回は DAB による実験的肝癌についての総合的研究の成績を述べる。

実験材料および方法については動物はウィスター系ラッテ（雌）を使用、これを DAB を 0.06% に含む一定の配合飼料で飼育し一定の間隔をおいて殺し実験に供した。実験方法は、臨床的には血清のボーラロ癌反応、血清蛋白分層の変動の追求、生化学的には、両核酸、脂質各劃分、嫌気性解糖、琥珀酸々化酵素、チトクローム酸化酵素、琥珀酸脱水素酵素、総窒素等の定量、測定、組織学的にはホイルゲン反応、メチル緑・ピロニン染色、PAS、アルカリ・フォスファターゼ、脂肪染色を行う他、形態学的には超薄切片について電子顕微鏡的観察を行った。肝癌の発生は従来の報告に比してかなりおくれ、組織学的には 190 日、肉眼的には 235 日であった。まず組織学的変化については肝小葉周辺に小型細胞の増殖がすでに 10 日頃より起り、次第に増強するが、これは一般にいわゆる Cholangiofibrosis の像を呈し癌性発育とはならないようである。次に 90~120 日前後より小葉内に不規則に、膨大化した肝細胞と小型の嗜塩基性細胞増殖が地図状にあらわれ、肝表面は顆粒状となる。しかもこの小型嗜塩基性細胞は癌発生の母体となるものと考えられる。形成された肝癌は充実性のいわゆる Hepatom の形をとるものと、腺腫を形成するものがあった。また核仁はすでに癌発生前期の肝細胞において大となる。完成された癌はアルカリ・フォスファターゼ強陽性、糖原染色陰性である。次に電子顕微鏡像では完成した癌細胞の特徴は、巨大な核、および核仁、核、核仁の形態の不規則、原形質内 reticulum の不鮮明および減少、糸粒体の減少とその核陥凹部における集合傾向がみとめられる。次に癌過程における代謝の変動についてであるが、血清ボーラロ癌反応はすでに中等度ないし弱陽性を示すものがあるが、250 日以降で始めて全例強陽性となる。また硬変反応は、30~250 日において不規則にみとめられた。嫌気性解糖は初期に減少、癌発生前期に高く癌化した例の腫瘍部では著明に高い。カタラーゼ活性度は腫瘍部では著明に低いが、癌発生を見た個体と雖も肝の非腫瘍部は対照に比し必ずしも低くなく、先人の成績に反するものがあ

った。内部呼吸にはほとんど変化なく、コハク酸々化酵素は全経過を通じて対照より低く、腫瘍部ではことに低い。チトクローム酸化酵素はこれとは逆に全経過を通じて高いが腫瘍部では低い。また核酸では RNA は初期に一時減少するが後に増加し癌発生をしたものの肝では癌部は非癌部に比してやや高い。これに反して DNA は癌部は非癌部に比して著明に高い。その他琥珀酸脱水素酵素は形成過程においてはほとんど変化しないが、癌発生肝の癌部では著明に低い。脂質は特にコリン磷脂質および中性脂肪が多かった。

以上を総括すると癌発生前期とはあるものによってはかなり癌組織と似た変動を示す代謝があるが、癌発生の本質的問題にふれることになるのでさらに実験を重ねて結論したい。

135. ラットの DAB 発癌過程に及ぼすトリパン青 及びトリパン赤の影響

岩瀬正次, 藤田啓介 (名大医学部病理学教室, 生化学教室)

Effect of Trypan Blue and Trypan Red on the Carcinogenesis of Rats Fed DAB

SHOJI IWASE, KEISUKE FUJITA

われわれはさきに Trypan blue の皮下注射によって、ラットの DAB による実験的肝癌の発生が抑制されることを報告した。Trypan blue の抑制機構を明らかにすることならびに本色素以上に効果的な化学物質を見出すことがわれわれの目標であるが、本報告においては Trypan blue が生体染色色素であることおよび化学構造上スルホン化アゾ色素であることに注目して行った一聯の生物実験の結果について述べる。

第1の実験群として本色素と化学構造を全く異にする塩基性生体染色色素である Neutral red, Methylene blue および Thionine の DAB による実験的肝癌発生におよぼす効果を検討した(塩基性色素群)。第2の実験群として DAB と化学構造の類似する Methyl orange (mono-azo dye) および Trypan blue に類似する Trypan red (dis-azo dye) を撰んだ(スルホン化アゾ色素群)。これらの諸物質はすべて1%水溶液とし0.06%のDABを投与したラットに実験始めより1cc 宛隔週1回皮下注射し総計6回60mgにおよんだ。実験に使用した動物は体重70~80g.の内部交配系ラットで実験例数(実験始時)はTrypan red群15, その他の実験群は10, DAB投与のみで他に処置しない対照群は26である。これらの動物は実験4~5カ月で屠殺し、処置群と対照群との間で肝癌発生率および肝臓の組織学的変化を比較検討した。

A. 肝癌発生率 (1) 対照群。実験4ヵ月(120日)における肝癌の発生は8例中5例で62.5%, 5ヵ月(150日)では14例中13例で92.9%に達した。(2) 塩基性色素群。Neutral red 群では6例中2例で33.3%, Methylene blue 群では5例中全例に発癌しており100%, Thionine 群では6例中3例で50%の発癌率を示した。これらはいずれも実験4ヵ月のdataで同期間の対照(62.5%)に比し有意な抑制効果なく Methylene blue の如きは促進的效果を認めた。(3) スルホン化アゾ色素群。Methyl orange 群では9例中4例に肝癌を認め44.4%, Trypan red 群では8例中1例で12.5%の発癌率を示した。実験期間は前者では4ヵ月で対照との間に有意の差異を認め難く、後者では140日で、肉眼的には肝癌を認めず組織学的に始めて1例に小さな腫瘍を見出したもので、ほぼ同期間の対照(92.9%)に比し著しい抑制効果を示した。

B. 肝臓の組織学的変化 上述の諸色素がDABによる発癌過程におよぼす効果を知るために肝癌発生率のほか実験終時における肝癌の組織形態および癌以外のDABによる特殊な変化を多角的に分析する必要がある。すなわちDABによる肝癌をHepatoma, Cholangioma, Mixed (Hepatoma+Cholangioma) および Anaplastic の4型に分ちまた癌以外の特殊な変化をわれわれは Benign Change として次の3型に分類した。すなわち肝癌に随伴する肝硬変、前癌性変化である結節性肥大および Cholangiofibrosis である。Benign Change はその程度により肝硬変では slight, moderate, nodular あるいは islet-like, また結節性肥大および Cholangiofibrosis では slight および extensive に小分けした。

(1) 対照群 肝癌および Benign Change のすべての型を種々の程度で含む。(2) 塩基性色素群。腫瘍組織像あるいは Benign Change として各色素により若干の差異あるが対照に比し特記すべき差異はなかった。(3) スルホン化アゾ色素群。Methyl orange 群では対照とほぼ同様。Trypan red 群では Benign Change において肝硬変、結節性肥大は比較的軽度であり Cholangiofibrosis の像を認めなかったことは本色素の抑制効果を明らかに示すものと思う。

Trypan red は Trypan blue と酷似せる化学構造をもつ酸性の生体染色色素であるが5ヵ月におよぶ長期の実験においても Trypan blue によって得られた如き特異な網内系細胞の増殖を来さない。われわれはさきに Trypan blue の抑制機構に関し、網内系を刺激増殖する作用を重要視したのであるが本実験よりかかる可能性はむしろ否定的となった。

以上の実験成績から、塩基性生体染色色素は Trypan blue と同一条件で使用した場合DABによる肝癌発生を抑制しないと見做し得るであろう。スルホン化アゾ色素に関しては今までに3種類の色素を用いただけで結論を下すには時期尚早であるが、Trypan blue, Try-

pan red の抑制効果からわれわれはスルホン化 dis アゾ色素に最大の期待をかけ、より広範な生物実験を計画している。

Trypan blue の抑制機構に関し市販の色素が 2~3 種類の色素を含むことに注目しなければならぬ。われわれは Merck の Trypan blue をブロックマン (Merck) のアルミナで青色部分、赤~赤紫色の部分に分離することに成功し、濾紙電気泳動上およびペーパークロマトグラフィ上にも同様の結果を得た。Trypan blue を H_2O_2 で $80^\circ C$ 3 時間熱すると青色色素はすべて赤色色素となる。また Trypan blue 中の赤色色素はスペクトル上 Trypan red とは明らかに異った物質である。Trypan blue の抑制機構に対し、青色部と赤色部といずれが主役を演ずるかは興味ある課題であるが、われわれはこれらを分離し、それぞれの DAB 肝痛におよぼす効果を実験中である。(本研究の詳細は別に発表の予定)。

136. マウスのメチルコラントレン腫瘍形成に

及ぼすナイトロミンの影響 (第1報)

小田嶋成和, 中村久也

Nitromin Effect on the Methylcholanthrene Tumor in Mice. (I)

SHIGEYOSHI ODASHIMA, KYUYA NAKAMURA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo)

Previously, we reported preliminarily on the inhibiting effect of HN_2 -N-oxide (Nitromin) upon the epidermal carcinogenesis with methylcholanthrene. But the experiment was done with rather small number of animals, and so we continued the same kind of experiment on a larger scale and obtained the following results:

EXPERIMENT I: Experiment was started with 123 female mice of so-called d.d. lines. They were painted twice a week with 0.3 % solution of methylcholanthrene in acetone on the skin of the back. The treatment was continued until carcinomatous changes were found at the site of the painting. The duration of the painting varied from 92 to 198 days, that is, in 14 animals 92 days (A), in 19 115 days (B), in 10 141 days (C), in 12 165 days (D), and in 26 198 days (E) out of the total of 81 animals. In all of the animals a small part of the changed tissue were histologically examined. The result is indicated in Table I. And then the animals were divided into two groups (Nitromin and control groups). Animals of the Nitromin-group received subcutaneous injection of the compound twice a week, each dose being 10-25 mg/kg, while those of the control

Table I. The Histological Findings of the Produced Tumors.

Group	A	B	C	D	E
Squamous cell carcinoma	8	4	3	2	10
Spindle cell sarcoma	0	1	0	0	1
Papillomatous hyperplasia	5	14	8	7	10
Ulceration, Inflammation	1	0	0	2	5
Total	14	19	10	12	26

group were observed without the treatment. Details of experimental procedures are summarized in Table II.

Table II. Method of Experiment I.

Group	Number of M.C. Painting	Number of animals (Valid)	Nitromin		Days of Experiment
			No. of Inj.	Total Dose (mg)	
A	11	7	1-24	0.25-10.87	95-201
		7	—	—	139-201
B	16	9	2-25	0.5-12.12	134-222
		10	—	—	190-222
C	21	5	2-29	0.5-18.00	143-282
		5	—	—	168-282
D	24	6	1-20	0.5-12.00	169-260
		6	—	—	171-260
E	30	13	1-10	1.0-10.00	201-282
		13	—	—	215-282

In both groups, the tumor increased gradually, and the majority of the tumor animals died within 222 days, except 14 animals which were killed on the 282nd day of the experiment. Comparing the Nitromin with the control group, there was no evident tumor retarding effect demonstrated in the Nitromin-group.

20 well developed tumors of the control group and 22 of the Nitromin-group were examined histologically and the results are tabulated in Table III.

Table III. The histological findings of the produced tumors (Experiment I)

	Control group		Nitromin group	
Squamous cell carcinoma	12	60%	10	50%
Spindle cell sarcoma	3	15%	2	10%
Papillomatous hyperplasia	3	15%	4	20%
Ulceration, Inflammation	2	10%	4	20%

EXPERIMENT II. The second experiment was started with 147 female mice of so-called d.d. lines, of which 41 served as control. All animals of experimental

and control groups received the methylcholanthrene painting in the same way as in Experiment I. In the Nitromin-group, every painting was followed by subcutaneous injection of the drug on the following day, single dose of the compound being 10-50 mg kg. The painting and the injection were continued until the epidermal tumors were recognized at the site of the painting. The details of the experiment are shown in Table IV.

Table IV. The Method of Experiment II.

Starting Animals	Number of M.C. Painting	Nitromin		Days when tumor developed	Days of Exp.	Valid
		No. of Inj.	Total Dose (mg)			
41	21 — 33	—	—	114—191	154—214	11
146	22 — 33	6—41	4—20.25	121—191	142—214	46

The epidermal tumors began to appear from the 16th experimental week in Nitromin-group and from the 17th in control group, and within 31 experimental weeks the tumor developed in the majority of animals of both groups. All animals of the control group and 104 animals of the Nitromin-group died by the 31st week bearing a big tumor on their back, and the remaining 16 mice of Nitromin-group were killed at 214th day. The result is summarized in Table V.

Table V. The Result of the Experiment.

Weeks	Nitromin-group			Control-group		
	No. of mice	Tumors*	Accident	No. of mice	Tumors*	Accident
16	55	2	0	11	0	0
17	52	3	0	9	2	0
18	48	4	0	8	1	0
19	46	2	0	8	0	0
20	39	6	1	8	0	0
21	32	3	4	8	0	0
22	28	1	3	8	0	0
23	24	1	3	6	2	0
24	20	3	1	6	0	0
25	13	7	0	3	3	0
26	9	2	0	2	1	0
27	7	2	0	2	0	0
28	6	1	0	1	1	0
29	4	2	0	0	1	0
30	4	0	0	0	0	0
31	4	0	0	0	0	0

* Number of tumor animals which were found in each week.

The histological examinations of the produced tumors were made with 11

tumors of control and 46 of Nitromin-animals, and the result is tabulated in Table VI.

Table VI. The histological findings of the produced tumors (Experiment II)

	Control group		Nitromin group	
Squamous cell carcinoma	7	64%	25	58%
Spindle cell sarcoma	1	9%	7	16%
Papillomatous hyperplasia	3	27%	8	19%
Ulceration, Inflammation	0	0	3	6%

To summarise the results of Experiments I and II, no inhibiting effect on the epidermal carcinogenesis with methylcholanthrene in mice was demonstrated by Nitromin treatment.

During the experiment, the interesting changes, such as leukemia-like infiltration of the liver and the kidneys were found in some of the animals of both groups. Detailed description of the findings will follow in another paper.

(文部省科学研究費による)

137. メチルコランスレン経口投与による白鼠腺胃 変化について

森 和雄, 平福一郎, 村上忠重, 一井昭五 (昭和医科大学)

Hyperplastic Lesions of Glandular Stomach of Rats Induced by Oral Administration of 20-Methylcholanthrene.

KAZUO MORI, ICHIRO HIRAFUKU, TADASHIGE MURAKAMI,
SHOGO ICHII

メチルコランスレンを経口的に白鼠に与えてその腺胃に種々の増殖性変化を惹起することができた。その変化の主なるものは、1) 胃粘膜の糜爛、2) 胃小窩上皮の伸長、3) 粘膜内に生じた裂目、4) 異型細胞の出現ならびに増殖等である。

炭酸ソーダならびに魚粉を添加した白米食で動物を飼育し、ポリエチレングライコールにかしたメチルコランスレン水溶液を与えると動物の胃粘膜に種々の程度の糜爛を生じ、胃粘膜の一部がこわされ、その部分が裂目となる。この裂目を覆った上皮のある部分が異型上皮細胞に変わり腺腫様増殖をする。これらの異型上皮は正常の胃粘膜とことなり、また人体例にみられるいわゆる化生の腸上皮とも異なっている。時の経過とともにこの異型細胞は胃上皮と置きかわり、しばしば粘膜筋層を貫通し粘膜下組織に侵入する。時には漿膜面近くに達していること

もある。これらの細胞群は大きさが不規則で細胞分裂像が非常に多い。腺腔は大小変化にとみ、時には充実性となる。細胞はしばしば好塩基性で比較的大きい。形は骰子状あるいは円柱状で細胞質空胞もみられる。これらの腺腫様増殖は Stewart らがメチルコランスレンを白鼠の胃壁内に注射して生成したいわゆる“adenomatous diverticulum”にその像がにている。そして Stewart らはそれを前癌変化と呼んでいる。

実験は目下継続中であるが今まで得られた変化は2ヵ月から7ヵ月に亘るものである。さらに実験日数が経過してみなければ、上述の如き異型増殖細胞群が、そのままの姿で止まるのか、あるいは退縮してしまうのかあるいは腺癌に先行するのか今のところわからない。

過去十数年に亘り、多くの研究者が癌原物質を経口投与して、最も自然な方法で動物の胃に変化を起す努力を傾けたにもかかわらず、いずれも不成功に終わっている。飲用水にメチルコランスレンを混じて動物に与えると、しばしば前胃あるいは小腸に腫瘍の発生がみられる。しかし腺胃には全然変化がおこらない。この際与える乳剤にいろいろと工夫が加えられたが(例えば液の酸度をかえるとか、溶剤を工夫するとかまたは胆汁を添加する方法)やはり無効に終わっている。

われわれは前述の如く白米に炭酸ソーダを添加しメチルコランスレンをポリエチレングライコールにとかして水溶液として白鼠に経口的に与えることによって従来難攻不落とさえ考えられていた動物の腺胃に変化を起すことができた。(癌 46 巻1号1頁(1955)参照)

(文部省科学研究費による)

附 譯

三村文男：メチルコラントレンのそのような投与法によって、肝障害はどの程度でしたでしょうか、そのために実験がやりにくいようなことはありませんでしたでしょうか。

森 和雄：御質問の如く肝のみならず他の臓器にも atrophy が起りました、そのため動物は実験開始後2ヶ月で1/4 程度に減少した。

138. メチルコラントレン気管内注入による 家兎気管枝上皮の変化について

東駿二郎, 寺島寛, 宮地秀樹, 長尾哲也, 杉琴孝 (大阪大学医学部第一病理学教室)

Changes of Bronchial Epithelium in Rabbit Produced by Intratracheal Administration of Methylcholanthrene.

SHIUNZIRO AZUMA, HIROSHI TERASHIMA, HIDEKI MIYAJI,
TETUYA NAGAO, TAKASHI SUGIKOTO,

1. 実験目的： 昨年われわれの教室において人体気管枝癌の400例につき各方面よりこれ

を検索したのであるが、組織発生の部門においては動物による発癌実験をあわせ行いその解明に役立てんとした。その一部として私達は家兎のメチルコラントレン (M.C.) 気管内注入により肺癌を発生せしめ、その組織発生を考察せんとこの実験を始めた。

2. 実験方法： 体重 1500~1600 瓦の家兎 10 匹を用い、M. C. 3~4 ㇿのポリエチレングリコール溶液を気管フィステル造成により気管内に注入した。注入は 5~7 日に 1 回とし合計 30 回。M. C. の総量は 1 匹当たり 93.5 ㇿ。実験第 249 日目にその 4 匹を殺し肺について連続切片により組織学的に検索した。

3. 病理組織所見： 肉眼的には著明な変化を見出し得なかったが、組織標本についてみると、ほとんど全例の全肺葉にわたり著明な気管枝上皮の増殖が認められ、ことに終末気管枝と考えられる部分では内腔をもたずに腫瘍状に、あるいは蜂窠状に、あるいは分枝状に増殖伸展しており、所々に、ミトーゼも散見し得たのである。このような部分について弾力線維を染めてみると、増殖伸展する上皮群の周囲ではしばしばこれが断裂しているのが認められた。このようなことは終末気管枝上皮の無軌道な異型的増殖を物語るものと考えられる。さらにまた以上のような所見に混って、腺腫様構造の形成が多発性にみられ、割合に背の高い明るい原形質の、かつ線毛を有する一層の円柱上皮がその内面を被っているのが認められる。これらの上皮は大部分が一層であるが所々に多層の部分もみられこのような所では、リザーブセルの活動も認められる。以上の外に終末気管枝上皮の増殖が肺胞内にまで連続して延びている部分が数カ所にみられ、ことにその近くには腺腫様構造の形成が附随してみられるのである。

4. 結論： 以上の所見より先に述べた腺腫様構造の形成は、終末気管枝上皮の活潑な能動的、かつ異型的な増殖に始まり、これが肺胞管および肺胞内に延びさらにこれらの壁を破壊して樹枝状あるいは蜂窠状に伸展し内腔を形成してこのような腺腫状構造を形造ったものではないかと考えるのである。なお、明らかに悪性と指摘しうるような所見は見出せなかったのであるが、以上述べた上皮細胞の異型的な増殖傾向をみていると、これよりさらに長期にわたる M.C. 投与によって、次第に悪化の傾向を辿るものではないかと考えなお実験続行中である。

139. Para-Benzoquinone の実験的吸入による肺臓癌の発生について (第2報)

岸沢文男 (千葉大学医学部病理学教室)

Carcinogenic Action of Benzoquinone on the Lung of Mice by the Experimental Inhalation (Report 2) FUMIO KISHIZAWA

第1報においては Para-Benzoquinone の吸入によって、25 例中 2 例の廿日鼠に肺臓癌の

発生を認めたことを報告したが、今回も引き続き同様な実験方法で追試を行った。

実験方法： 体重 11g 前後の雄系 21 日鼠を選び、実験群対照群各々 25 匹を使用し、実験群は para-Benzoquinone 1 回 5mg を加熱気化させた 130 l の密閉した槽内において、1 日 1 時間宛週 6 回キノン・ガスを吸入させた。対照群は無処置として飼育し、主として両群における肺臓の変化を病理組織学的に検索した。

実験成績： 実験群 21 日鼠 25 例の肺臓に、呼吸気管枝上皮組織の異型増殖を呈するもの 6 例を見、2 例において乳頭状腺癌ならびに腺癌の像を認めた。前者は実験日数 320 日に死亡したもので、右側中葉肋膜下に粟粒大の癌結節が存在した。組織学的に肺臓組織に対し破壊的増殖を示し、腫瘍細胞は乳頭状、部分的に充実性に増殖し、軽度の核の多形性が認められ、肺胞壁の弾力線維を一部破壊して浸潤性に周辺に増殖している。嗜銀線維染色では著明な癌巢の形成が認められる。また本例では他の肺葉の気管枝上皮組織にも異型増殖が存在し、骰子状あるいは紡錘形の不規則な粘膜上皮細胞が乳頭状に増殖し、肺胞内に充実している像が認められる。後者の 1 例は、血便を排出し衰弱著しいため実験日数 448 日に殺したもので、左側肺上葉肋膜下に半米粒大の腫瘍結節を認めた。組織学的には、多形性のつよい上皮組織の異型増殖が瀰漫性に存在し、肺胞壁を崩壊して増殖している。間質にも軽度の増生があり、癌の初期像として認められる。ピロニン・メチールグリーン染色においては、対照群の 1 例に見られた腺腫と比較して原形質のピロニン陽性度が強い。

一般に対照群 21 日鼠では球菌および桿菌等による広汎な化膿性気管枝肺炎が多数例に存在し膿瘍化する像もしばしば認められるが、キノン吸入例では、これらの細菌性炎症像を欠くのが特徴で、キノンガスの吸入 90 回前後より肺内気道中ことに呼吸気管枝に、著明な管腔内増殖が起る。粘膜上皮細胞は染色質に富み、骰子状あるいは扁平な不規則な形をとり、集団をなして管腔内に車軸状に突出する。かくの如き乳頭状の粘膜上皮増殖には、呼吸気管枝壁よりわずかの嗜銀線維ならびに膠原線維が基質として伴うのが認められ、呼吸気管枝壁は多数くびれた形を呈する。また、呼吸気管枝内腔は著しい粘膜上皮組織の増殖によって狭小となりしばしば閉塞した像が認められる。該気管枝に所属する肺胞は肺気腫状あるいは無気肺状を呈し肺胞壁の線維性肥厚を認める。キノンガス吸入 230 回前後より気管枝上皮組織の増殖はさらに進行して、粘膜上皮細胞が管腔性に肺胞道ならびに肺胞に向って増殖し、肺胞内に異型上皮増殖を呈するものが認められる。この変化はしばしば多発性に来り、かつ増殖の程度を異にしていることが多く、これらの異型増殖より進行し、間質の増生が加わり癌腫としての形態をそなえる。

他臓器の変化として、キノン吸入例には肝臓に濁濁腫脹、小壊死巣等が対照群に比べて多く見られるが、一方肝細胞の直接分裂像ならびに 2 核性肝細胞等の再生像を多数に認める。また

腎臓においては細尿管上皮の潤濁腫脹、軽度の石灰変性が見られる例がある。

対照群においては 25 例中 1 例に腺腫が認められた。この例は広汎な膿性気管枝肺炎のため 428 日に死亡したもので、半米粒大の結節が肋膜下に見られた。組織学的には一部に気管枝肺炎の処があり、気管枝上皮組織が炎症に反応して腫脹増殖しているが、その外に上皮組織の腺様増殖が認められる。上皮組織はいずれも結合組織と相伴って増殖しておりいわゆる Fibro-epithelioma の像を呈する。一部に肺胞壁に沿って増殖している部分があるが、他の部分は膨脹性増殖で肺胞壁を周囲に圧迫して増殖しており、その腫瘍細胞には異型性が乏しい。その外対照群には 2 例の 2 日鼠に、気管枝上枝の腺様増生ならびに乳頭状増生が認められた。前者

は気管枝肺炎と合併し、後者はその周囲に肺炎像が存在し、両者はいずれも炎症性気管枝上皮の増殖と考えられる。両群に認められた肺臓の変化を、粘膜上皮組織の増殖の程度によって分類すると左表の如くなる（腺癌、ならび

	実 験 群	対 照 群
同 所 性 増 殖	9	5
腺 様 増 殖	1	2
腺 腫	0	1 (428)
異 型 増 殖	6	0
乳 頭 状 腺 癌 腺 癌	$\frac{1}{1} > 2 \left(\begin{smallmatrix} 320 \\ 448 \end{smallmatrix} \right)$	0

に腺腫欄における括弧内の数字は実験日数を示す)。

以上両群における所見を比較すると、実験群では気管枝上皮組織の異型性増殖を呈するものが多数例にあり、2 例において癌腫の発生を認めたが、対照群では異型性増殖乏しく、1 例に fibroepithelial の像を呈する腺腫形成が見られた。これらの事実より前回の実験と同様に、パラ・ベンゾキノンの吸入によって肺臓に悪性腫瘍の発生が認められることを確かめた。

140. ハツカネズミの自然発生及び人工発生肺癌の 組織学的考察

緒方正世, 赤松保之, 川崎浩, 蝶良義彦 (阪大医学部第一病理)

Histological Studies of Spontaneous and Induced Lung Tumor in Mice

MASAYO OGATA, YASUYUKI AKAMATSU,
HIROSHI KAWASAKI, YOSHIHIKO TSUBURA

マウスにみられる肺腫瘍の組織発生に関しては多数の学者があるいは肺胞の細胞に、あるいは気管枝上皮に由来すると種々論争を重ねているが未だ完全な意見の一致をみていない。

そこでわれわれは A 系, C3H 系, C57 系, NA2 系のマウスの自然発生および人工発生肺

腫瘍 32 例について連続切片を用い種々検索を試みた。

人工発生肺腫瘍はウレタン、メチルコラントレン、ディベンツアントラセンを投与したマウスに発生したもので処置開始後 3~4 カ月で殺したものである。一方自然発生肺腫瘍は生後 5~6 カ月で調べたマウスに見られたものである。

マウスの肺腫瘍をみるに、自然発生の方は両肺に広範囲に亘り多発しているが、人工発生のものは一葉の半分位を占める腫瘍が孤立しているが多くて両肺に数個の小さい腫瘍を認めるかであった。腫瘍の顕微鏡所見は人工発生自然発生ともに全く同一で骸子状あるいは背の低い円柱状の細胞が *columus* をなすかあるいは乳嘴状をなして存し、間質は極めて少なく少量の膠原線維を有するのみである。腫瘍は浸潤性の増殖を示さず周囲の肺組織を圧迫して増殖している。腫瘍細胞の原形質は一般に平滑で P. A. S. 陽性物質を有し、核は大体円形あるいは卵円形で *vesicular* のものから濃いものまである。核分裂像はほとんどみられない。

組織発生をしらべるためには腫瘍が形成され始めた部位と気管枝との位置的関係を三次元の見解で考慮せねばならない。そこでわれわれは極めて小さい腫瘍すなわち連続切片では数切片以内で認められなくなるような腫瘍あるいは腫瘍性増殖をなしていると思われる細胞の集まりを検した所これらはすべて気管枝とは全く無関係な位置に存在しているのを知った。次にかなりの大きさに達した腫瘍と気管枝との関係をみると大体次の四型にわかちうる。

- (1) 肋膜下から気管枝末梢附近までおよぶが気管枝末梢とは関係のないもの。
- (2) 肋膜下のみにみられるもの。
- (3) 肋膜下から気管枝末梢にまでおよび気管枝末梢を包んだようになったもの。
- (4) 肋膜下にはおよばず気管枝末梢とも関係のないもの。

以上のうちで (1)(2) が (3)(4) に比し多いように思われる。

腫瘍細胞は気管枝の細胞と極めて類似していることがあるので上記 (3) の場合で果してどちらから発生したか迷われる例があった。しかし気管枝上皮は核分裂像を示さずまた細胞の異型性も認めずわずかに *hyperplasia* が存在したのみであった。そこでわれわれはマウスの人工発生および自然発生肺腫瘍が少くとも気管枝上皮には由来しないのではないかと考える。よってこの腫瘍細胞はいわゆる *alveolar lining cells* に由来したものと考えざるを得ないがわれわれは Mostofi, Larsen 等が記載しているが如き肺胞の *corner* に存する *septal cell* (彼らはこれを *alveolar cells* としている) から発生したという確かな証拠を認め得なかった。ので今後研究をつづけたい。

(文部省科学研究費による)

141. 濃厚糖液殊に果糖・葡萄糖混合液及び乳糖等
による廿日鼠における肉腫発生実験 (第1報)

荒川四郎 (千葉大病理)

Experimental Production of Sarcoma of Mice with the Subcutaneous
High Concentrated Sugar Solutions, Especially Lactose,
and Mixture of Laevulose and Glucose

SIRO ARAKAWA.

西山, 滝沢, 野中, 伊東, 杉下氏らの, 葡萄糖, 果糖, ガラクトーゼ, 糖原等の濃厚糖液連続注射による, 鼠の皮下肉腫発生実験に次いで, 乳糖溶液 (ペーパークロマトグラフにより単糖類含有量 0.25%以下と検せられたもの), 葡萄糖果糖等量混合溶液によって廿日の鼠背部皮下組織に肉腫発生実験を試み比較検討した。

すなわち, 15 グラム前後の雄系廿日鼠を, 乳糖液には 60 匹 (20 匹づつ 3 回に分け実験)。葡萄糖果糖混合液には, 20 匹を用い, 25% 滅菌乳糖液, または 100cc の蒸留水に葡萄糖および果糖を, それぞれ 12.5 グラムづつ溶解 (25%) 滅菌した溶液を, それぞれの実験において, 0.5 cc づつ, 背部皮下組織の可及的同一部位に連日注射した。混合液注射の場合, 開始後 100 日前後より大多数の鼠に, 肉眼的に局所皮下結合組織の線維性肥厚を生じ, 注射日数の増加とともに, その程度を増し, あるいは, 米粒大の結節を触知し, あるいは瀰漫性に背部に掂がり 200 日前後より板状に肥厚し, 一部はついに肉腫様増殖を示すに至る。乳糖液注射の場合, 皮下結合組織の, この段階的肥厚は軽度で, 混合液の場合に比し, 著明な差異を見る。

混合溶液の場合, 250 日以上生存せるもの 11 例中 4 例 (344 日, 392 日, 432 日, 432 日: 発生率 36%)。乳糖液の場合 60 例中 250 日以上生存せるもの 23 例で, 中 5 例 (307 日, 327 日, 415 日, 415 日, 476 日: 発生率 22%)。に肉腫の発生を見た。他に混合液では, 487 日目に死亡した 1 例に, 肉腫の異型増殖像を見ている。

これら 9 例の肉腫は, 膨脹性, 腫状に増殖した像で, 転移はなく, 腹水の貯溜もない。組織学的に, いずれも線維形成性肉腫で, 異型性の強い線維細胞が, 束状または不規則に配列し, 細胞の多形性の認められるものあり, 原形質は, ウンナパツベンハイム染色で, ビロニンに著明に染まり, 顆粒少く, 核は大小不同で腫大し, かつ, 仁が著しく大となれるものが, ハイデンハイム染色で見られる。ごく一部に, やや大きな顆粒をもつ多核巨細胞があり, これと, 紡錘形細胞とは移行が認められる。太い索状の膠原線維と, 一部膠様化した格子線維が多数に見られ, 細胞周囲に新生された格子線維は線維な網を形成する。これら, 注射実験による皮下

結合織の組織学的変化を、大体注射回数順に検査するに、30 日前後の初期においては、浮腫を生じ、腫脹した、楕円形、星形、多面体形、原形質の中心部または偏心性に、桿状、分葉状、彎曲等、種々の形状の核と、線細な嗜銀線維を有する細胞が、種々の程度に彌蔓性に出現し、線維の新生と、白血球の浸出を伴う。横紋筋層には原形質の空胞変性が見られる。70~80 日前後において、あるいはこの状態に止まるもの、一部は幼若な線維細胞となり増殖し、新生血管を圍繞性に、線維細胞および線維芽細胞が、渦状、蛇行状の異型の集簇巣を形成し、時に類線維素様膨化を認める。この期になお初期の如き腫脹した幼若な線維芽細胞の増殖も散在する。150 日~200 日以後のものでは、膠様化の強い線維細胞の増殖は著しく、新生血管の増生も著明となり、肥厚せる線維束は蛇行し、ウンナ・パツペンハイム染色で核および原形質は染色性を増し、時に巨大細胞をも認め、多中心圍繞性に、クロマチン質に富む、腫大した核をもつ紡錘形細胞の異型の増殖巣を形成し、肉腫への幼芽の時期として認められる。混合溶液ではこの傾向が強く、かつ早期に、多数例に一樣に現われるが、乳糖液の場合は、該変化は軽度である。嗜銀線維は太く、増殖著明となるも、弾力線維は消失する傾向を持つ。多中心性の異型の増殖巣は、その傾向の強い細胞巣個々が融合するか、1 個の集団巣の膨脹性増殖によって、より大なる集団巣を形成し一部に結合織との境界明瞭に、核分裂を伴った肉腫組織像を形成し、自律的増殖を営むに至るものと思われる。一部の例には硝子化が起り、炎症性細胞の反応著明で細胞量に乏しく、肉腫発生の可能性ある如き細胞の増殖を見られぬものもあった。なお、同濃度蔗糖溶液によって 40 匹に同様注射を試みたが（他に、現在 40 匹に実施中）、この場合皮下結合織細胞の増殖程度は乳糖溶液の場合と相似するも、初期より一部の該細胞に変性が見られ、線維化する傾向強く、硝子化が起り、一部には肉腫発生の可能性ある如き、異型的細胞集簇巣が見られるも、その細胞量に乏しく、250 日以上生存せる 11 例中肉腫の発生はない。対照として、0.9% 生理的食塩水注射例 20 匹中には組織学的に、線維細胞が軽度に増殖するも、配列が規則的で、異型の増殖巣を見ず肉腫の発生はない。前記 9 例の肉腫をそれぞれ、8 グラム前後の廿日鼠に同様移植し、乳糖溶液で注射開始以来 327 日でこれを累代移植してきた 1 系を得た。組織学的に線維形成性肉腫の像を呈し、陽性率は 1 代 10%、2 代 18%、3 代 35%、4 代 18%、5 代 35% で 6 代（現代）に至っている。該移植肉腫は、始め 4~5 日の間多数例に大豆大までの増殖を見るも、速やかに壊死におち入り、消失し、うち数例のものが 10 日~13~15 日頃に小指頭大に増殖するに至る。

142. アルデヒドの発癌性に関する研究 (その2)

ウロトロピン (ヘキサメチレンテトラミン) 反復
皮下注射部位に発生したラッテの実験的肉腫の 7
例について

渡辺文友, 杉本幸子 (長崎大学畜医研)

Study on the Carcinogenicity of Aldehyde. 2nd Report. Seven Cases of Transplantable Sarcomas of Rats Appearing in the Areas of Repeated Subcutaneous Injections of Urotropin.

FUMITOMO WATANABE, SACHIKO SUGIMOTO

含水炭素代謝過程において、発生するといわれるアルデヒド (R-CHO) の発癌性を研究する目的で、突然変異誘起物質であるホルムアルデヒド水溶液反復皮下注射によって、数例において、可移植性肉腫を作ったことを、昨年第一報で報告した。今回はかかるホルムアルデヒドとその化合物であるウロトロピン (ヘキサメチレンテトラミン) (CH_2N_4) について、その発癌性に関して実験を行い、9~40% 水溶液を、ラッテ皮下に連続注射することによって、注射部位に 7 例の肉腫と、1 例の腺腫を作ったのでここに報告する。

1) 実験材料：ウロトロピン注射薬として藤沢薬品工業株式会社発売のヘキサミンを用いた。実験動物は、100 g 内外の内部交配約 20 代を重ねたラッテ (大村系) を用い、餌料には、小麦を用いた。

2) 実験方法：ラッテ 20 匹を用い、始めは濃度 9~23% のウロトロピンを用い、実験なかば頃より、35~40% の水溶液 1~2cc を、毎週 1~2 回ラッテの左側背部皮下に注射した。なお、対照の意味と体液を酸性にする目的で、0.1%, 0.5 cc の蟻酸を、ウロトロピン注射直前に毎回右側背部皮下に注射した。

3) 実験成績：注射実験中、細菌感染その他の不明の原因で斃死したものが 6 匹、実験を継続し得た 14 匹中 8 匹に、ウロトロピン注射部位に腫瘍を発生した。14 匹は、反復皮下注射にもかかわらず、栄養はなほ良好であり、蟻酸注射部位には、しばしば小潰瘍を作ったが、皮下肥厚あるいは結節は認められない。これに反しウロトロピン注射部位には、漸次濃度を高めたにもかかわらず、潰瘍はほとんど現われずに実験開始後 6 カ月頃より、注射部位に皮下肥厚が現われ、次第に硬い結節を触れるようになり、11 カ月目には 3 匹に肉腫を作り、最初の注射開始後約 470 日までに、計 8 例の注射部位に腫瘍を作った。

4) 肉腫 7 例と腺腫? : (1) ♂, 412 日生存, ヘキサミン量・27.135 g, 背部注射部位皮

下腫瘍大きさ・5.0×3.9×2.9cm, 腫瘍の組織像・紡錘型細胞肉腫, 転移を左側脇下淋巴腺に認む。(2) ♂, 448 日生存, ヘキサミン量・26.155g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・4.6×3.8×6.1cm, 腫瘍の組織像・多型細胞肉腫, 転移なし。(3) ♂, 473 日生存, ヘキサミン量・30.135g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・6.1×4.5×3.2cm 腫瘍の組織像・短紡錘型細胞肉腫, 転移を左側脇下淋巴腺に認む。(4) ♂, 489 日生存, ヘキサミン量・29.535g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・4.7×3.7×3.4cm 腫瘍の組織像・紡錘型細胞肉腫, 転移なし。(5) ♂, 476 日生存, ヘキサミン量・28.275g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・20×1.7×1.2cm, 腫瘍の組織像・多型細胞肉腫, 転移なし。(6) ♂, 476 日生存, ヘキサミン量・28.275g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・1.3×0.9×0.5cm, 腫瘍の組織像・繊維肉腫, 転移なし。(7) ♀, 499 日生存, ヘキサミン量・29.535g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・2.2×1.2×1.1cm, 腫瘍の組織像・汗腺腫?, 転移なし。(8) ♂, 553 日生存, ヘキサミン量・25.93g, 背部注射部位皮下腫瘍大きさ・1.6×1.3×0.3cm, 腫瘍の組織像・短紡錘型細胞肉腫, 転移なし。

5) 組織学的概況: 紡錘型細胞肉腫・4例, 多型細胞肉腫・2例, 繊維肉腫・1例, 汗腺腫?・1例であるが, 紡錘型細胞肉腫, 多型細胞肉腫および繊維肉腫と診断される所見は, その各例の検査標本に主として見られた所見により, それぞれ上記の診断を付けたに過ぎなく, 紡錘型細胞, 多型性の細胞あるいは, 長紡錘型細胞が, 各例ともに混在していて判定が困難である。すなわち本質的にいえば, 7例の肉腫は, その組織的性質が類似しているものと考察される。

6) 移植実験: 8例中第1例, 第2例, 第3例, 第5例が移植陽性, 第4例, 第6例, 第7例が移植陰性, 第8例は移植行わず。

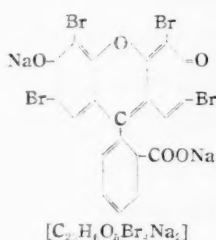
7) 考按ならびに結論: ウロトロピン皮下注射を 20 匹のラッテに行い, 体液を酸性にする目的で, 毎回反対部背部皮下に少量の蟻酸を注射した。実験を継続し得た 14 匹の中, 注射部位に 7 例の肉腫と 1 例の汗腺腫?を発生し, その発生率は 57.14%である。蟻酸注射部位には, 潰瘍をしばしば作ったが, 結節は現われないのに反し, ウロトロピン注射部位には, 注射後約 6 カ月にして, 皮下肥厚が著しく, 次第に結節を作り肉腫に発達した。ウロトロピンは, ホルムアルデヒドとアンモニアとの化合物であり, 両者とも突然変異誘起物質として知られているが, ウロトロピンにはその性質が陽性となっていない。ウロトロピンは, 酸性液の中で, ホルムアルデヒドとアンモニアに分解する。対照の意味をもつ蟻酸 HCOOH 注射部位には腫瘍ができずに, ウロトロピン注射部位に肉腫が発生したことは, ウロトロピンが注射部位の体液内で分解してできた, ホルムアルデヒドあるいは, アンモニアの作用が考慮され, 従って, ホルムアルデヒド中のアルデヒド基 $\text{CHO} \begin{pmatrix} \text{C=O} \\ | \\ \text{H} \end{pmatrix}$ の作用にも, その発癌の意義を

143. Eosine yellowish (Eosin G) によるラッテ肉腫の実験的成生

梅田真男 (概研究所)

Rat Sarcoma Produced by the Injection of Eosine yellowish.

MASAO UMEDA



Xanthene 色素の一種である Rhodamine 族が発癌性を有することはすでに述べたところであるが (Gann, Vol. 43, 1952.), 今回はやはり Xanthene 色素の一種である Eosine yellowish の発癌実験により、ラッテに皮下肉腫を発生せしめたので報告する。

(I) 実験材料：本実験のための色素は Merck の Eosine yellowish (Eosin gelblich) を使用した。この色素は四溴化フルオレンスエンに相当し、分子式は $C_{20}H_6O_6Br_4Na_2$ で、赤色結晶で水溶液は黄赤色で黄緑色の蛍光を発する。この色素は病理では染色液として用い、羊毛、絹、媒染木綿の染色、レーキ顔料、また赤インキの原料として用いられている。実験動物は 200g 前後のラッテ (埼玉産雑系) を用い、飼料には小麦を用い、削節、野菜などを時折与えた。

(II) 実験方法：ラッテ 20 匹を用い、最初の 14 週間は 5gdl の Eosin G 蒸留水溶液を 2cc 宛ラッテの背部皮下に 1 週間 1 回宛注射し、以後は同溶液を 1cc 宛、1 週間 1 回宛注射した。(実験中なるべくラッテの背部を傷つけないようにすることがこの発癌実験のこ

つである)

(III) 実験成績：使用ラッテ数 20 匹中 503 日以上生存し、注射回数 44 回(色素量 2.8g) を重ね得た 3 匹の中の 2 匹に皮下肉腫を認めた。すなわち、(1)動物番号 E18, ♀, 実験日数・543 日殺、体重・412g, 色素量・3.0g, 腫瘍大・6.8×6.1×2.0 cm, 腫瘍の組織像・Spindle cell fibrosarcoma. (2)E20, ♀, 671 日死, 170g, 3.65g, 3.3×3.2×1.2 cm, Spindle cell fibrosarcoma.

E18 は 470 日頃より注射部位に腫瘍を発生し始め、約 2 ヶ月後動物は極度の衰弱に至ったので殺して第 2 世代 10 匹に移植した。移植率：2 代—50%, 3 代—25%, 4 代—20%, 5 代—40%, 6 代—30%。この移植腫瘍の発育は非常に緩慢で、移植により原発腫瘍と同様の

Spindle cell fibrosarcoma の像を継承している。

E 20 は 638 日頃より皮下注射部位に小指頭大の硬結として触知され、約 1 カ月後には $3.3 \times 3.2 \times 1.7\text{cm}$ 大となり動物を死に到らしめた。

以上の腫瘍は不規則な凸凹した楕円球形の塊で、硬度は弾性硬、剖面は一樣に真珠白色で時にピンク色を帯びている。中心部は壊死を伴う。2 匹とも転移はなかった。

次に腫瘍に至らずして死んだ動物 (340 日～648 日) の皮下所見の主な変化を簡単に述べる。(1)皮下組織の線維症の肥厚、萎縮化。(2)筋層の萎縮化。

皮下以外の所見：340 日以上 647 日まで生存した 7 匹の肺臓、肝臓、脾臓、腎臓等について組織学的に検索したが、肝臓のクッパー星細胞が腫脹する程度の外は著変は認められなかった。その他の所見としては、E 13, ♀, 340 日殺、右腹部第四乳腺部に Fibroadenoma ($3.7 \times 2.7 \times 1.9\text{cm}$) (所により腺性増殖の著しい adenomatosis 様の变化を示す) を認めた。E 14, ♀, 366 日死、胸腺腫大 ($2.4 \times 1.3 \times 1.2\text{cm}$) (epithelioid cells および epithelial cells が多い)。E 15, ♀, 376 日殺、肝臓に Cysticercus Sarcoma。E 17, ♀, 473 日死、右腹部第四乳腺部に Fibroadenoma ($3.9 \times 3.2 \times 2.1\text{cm}$)。E 20, 右腹部第一乳腺部に腺性増殖を主体とする Fibroadenoma ($3.5 \times 2.5 \times 1.3\text{cm}$)。以上の腫瘍は恐らく偶発と思われる。

(Ⅳ) 総括：(1)ラットの皮下に長期間 (約 470 日以上)、1 週間 1 回宛 Eosine yellowish (MLD $1.5 \sim 1.8\text{g/kg}$) の蒸留水溶液を注射することにより、有効総数 3 匹の中の 2 匹の皮下注射部位に肉腫を発生せしめた。(2)色素総量 1.9g 、注射回数 26 回以上を注射し得た動物の肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、淋巴腺等には著変は認められなかった。

(Ⅴ) 考按：Xanthene 色素属は長期間これを注射すれば、その皮下注射部位に発癌することは今までにすでに述べたところである。またこれらはすべて水溶性色素である。最近熱水による発癌あるいはビタミン B、ホルムアルデヒド水溶液等による発癌が報告されており、これらもすべて水溶液であり、古くは Light. Green SF, ブドー糖、果糖等皆水溶液である点などから、その溶媒である水が発癌を起すような疑点、また注射針による反復刺激などが発癌の要因となる恐れを抱かしめるのは当然である。しかしながら幾ら長期間注射してもできないものはできないのである故、やはり薬物による発癌と考えてもよからうと思う。(Fluorescein Sodium による 300 日足らずの発癌もある故) 一見非特異的な現象と見える節もあるが、data が完全に出揃えばそこに或る法則が見出されるものと考ええる。

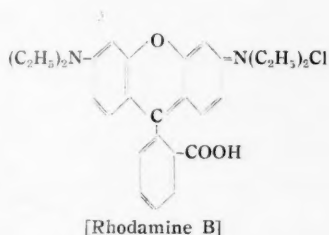
144. Rhodamine B によるラッテ肉腫の実験的生成

(第2報)

梅田真男 (癌研究所)

Experimental Production of Sarcoma in Rats by Injections of Rhodamine B. (IInd Report)

MASAO UMEDA



今回は 1952 年の癌学会において発表した Rhodamine B. 蒸溜水溶液をラッテの皮下に連続注射することによって皮下肉腫を成生せしめた実験の追試について報告し、併せて Rhodamine B+Lightgreen FS.+Glucose の混合溶液 (溶媒: 蒸溜水) の注射実験も報告する。

(I) Rhodamine B の発癌実験

1) 実験材料: 色素は前回と同様、特殊化学の Rhodamine B を使用した。この色素は飴、紅生藍、アイスキャンデーなどの着色に用いられ、口紅などの混入色素としても使用されている。実験動物は 150 g 前後のラッテ (Wistar 系) を用い、飼料には小麦を用い、時折削節、野菜などを与えた。

2) 実験方法: ラッテ 30 匹を用い、最初の 2 カ月は 0.5 gdl の Rhodamine B 蒸溜水溶液を 1 cc 宛ラッテの背部皮下に 1 週間 2~3 回宛、次の 5 カ月は 0.75 gdl 溶液を、以後は 1 gdl 溶液を用いた。

3) 実験成績: 使用ラッテ数 30 匹中 436 日以上生存し、色素量 860 mg 以上注射し得た 11 匹中の 2 匹の注射部位に皮下肉腫を認めた。すなわち、(1) U-697, ♂, 実験日数・476 日殺、体重・始 151g 終 249g, 色素量・850mg, 腫瘍大・7.0×6.0×4.0 cm, 腫瘍の組織像・Spindle cell fibrosarcoma (2) U 546, ♂, 576 日死、始 168g 終 177g, 860mg, 4.2×4.0×2.3cm, Spindle cell fibrosarcoma. (1) は 436 日目に皮下注射部位に 2.0×1.9×0.8 cm 大の腫瘍として発見され、40 日後には 7.0×6.0×4.0 cm 大となり動物は衰弱の度極めて大に達したので殺し、第 2 世代 10 匹に移植した。この腫瘍は中心部は非常にひどい壊死を起していた。移植率: 2 代—20%, 3 代は陰性であった。(2) は 259 日に皮下硬結部を切片として検索したところ、上皮が肥厚し増殖性に傾いていた。503 日には小指頭大の硬結となり、519 日には 1.6×1.9×0.9 cm 大となり約 2 カ月後には 4.2×4.0×2.3 cm 大となり動物を死に

到らしめた。これは移植を中止した。(1),(2)とも転移はなかった。以上の腫瘍の性状は第1報とほぼ同様であった。

腫瘍に到らずして死んだ動物の皮下所見： 174 日では炎症を伴う肉芽組織。Fibrose 241 日～293 日では著明な瘢痕化肥厚、および潰瘍形成。319 日～765 日では極めて瘢痕化著しく、潰瘍変性、壊死などが見られた。

皮下以外の所見： 5 日以上 765 日まで生存した 22 匹の肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、淋巴腺などについて組織学的に検索したが、脾臓に萎縮、硬化、肝臓にクッパー星細胞腫脹が見られた程度で著変は認められなかった。しかし 293 日、545 日、563 日で死亡した 3 例および 638 日で殺した 1 例に恐らく偶発と思われる小指頭大乃至親指頭大の良性胸腺腫大を認めた。

(Ⅱ) Rhodamine B, Lightgreen FS, Glucose の混合溶液の発癌実験

1) 実験材料： Rhodamine B は特殊化学、Lightgreen FS は Merck, Glucose は第一製薬のものをを用いた。動物は 200 g 前後のラッテ(埼玉産雑系)を用い、飼料は Rhodamine B 実験の場合と同じものを与えた。

2) 実験方法： ラッテ 10 匹を用い、1 回の注射用量は 2 cc (蒸留水) で Rhodamine B 5 mg, Lightgreen FS 10mg, Glucose 400 mg を含んだものを 1 週間 2～3 回宛ラッテの背部皮下に注射する。1 カ月後 Glucose の量を 500 mg とし、以後 3 カ月を経て、Rhodamine B 10 mg, Lightgreen FS 20 mg, Glucose 600 mg とした。

3) 実験成績： 使用ラッテ数 10 匹中 289 日生存し、注射回数 81 回を重ねたラッテ 9 匹、その中の 4 匹に皮下肉腫を認めた。すなわち、(1) ♀, 実験日数・239 日死、色素量・Rhodamine B (R.B.) 600 mg, Lightgreen FS (L.g.) 1200 mg, Glucose (G.) 42 g, 腫瘍大・6.6×5.3×3.6cm, 腫瘍の組織像・横紋筋肉腫。(2) ♂, 523 日殺, R.B. 720 mg, L.g. 1440mg, G. 49.2 g, 5.3×3.7×2.6 cm, Fibrosarcoma。(3) ♂, 548 日死, R.B. 800 mg, L.g. 1600 mg, G. 54 g, 1.9×1.8×1.2 cm, Fibrosarcoma。(4) ♀, 565 日死, R. B. 800 mg, L. g. 1600 mg, G. 54 g, 3.5×1.7×1.5 cm, Spindle cell sarcoma。以上の腫瘍——(1) は 262 日目に 2.8×2.5×1.4 cm の結節として触知され、274 日目には 4.7×4.3×2.8 cm 大となり、289 日目には 6.6×5.3×3.6 cm 大となり動物を死に至らしめた。(2) は 416 日目に小指頭大の硬結として発見され、483 日目には中指頭大、492 日目には親指頭大、523 日目には 5.3×3.7×2.6 cm 大となり動物は衰弱の度を極めたので殺した。(3) は 502 日目に親指頭大の硬結となり、548 日目には背部腫瘍かじられ動物は衰弱し 1.9×1.8×1.2 cm 大の腫瘍を認め死亡した。(4) は 548 日目に 3.0×1.7×1.5 cm 大の腫瘍性腫大を認め、565 日目には 3.5×1.7×1.5 cm 大となり動物は死亡した。以上の腫瘍の性状はほぼ Rhodamine B 肉腫と同

様である。例外：♂, 568 日死, R.B. 800mg, L.g. 1600 mg, G. 54g, 筆軸頭大便秘, 肉芽 + 壊死。(1)~(4)例には転移はなかった。4 例とも移植は中止した。

皮下以外の所見：285 日以上 868 日まで生存した 9 匹の肺臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 淋巴腺等について組織学的に検索したが著変は認められなかった。しかし 565 日で死亡した 1 例に副腎に $0.9 \times 0.8 \times 0.7$ cm 大の *parganglioma*, 868 日で殺した 1 例に肝臓に *Cysticercus Sarcoma*, 左腹部第四乳腺部に *Fibroadenoma* (親指頭大) を認めた。

(総括) (1) ラットの皮下に長期間 *Rhodamine B* の蒸溜水溶液を注射することにより, 有効総数 11 匹の中 2 匹の皮下注射部位に肉腫を発生せしめた。(2) 諸臓器について (*Rhodamine B* 注射群) 組織学的に検索したが著変は認められなかった。(3) *Rhodamine B*, *Lightgreen FS*, *Glucose* 混合蒸溜水溶液注射群では, 有効総数 9 匹の中の 4 匹の皮下注射部位に肉腫を発生せしめた。(4) 諸臓器には著変は認められなかった。

(考按) *Rhodamine B* 発癌実験第 1 報の発癌率よりは今回の場合はやや低い, 色素量はほぼ同等の 850~860 mg であった。以上の実験から *Rhodamine B* の発癌性は確実に証明される。かつて発癌物質として知られている *Lightgreen FS*, *Glucose* などと *Rhodamine B* を同時に注射した場合発癌日数が短縮されるか, 発癌率が高まるかの構想のもとに実験を行ったが, *Lightgreen* あるいは *Glucose* 単独の発癌性と比較して発癌日数の短縮も, 発癌率の上昇も見られなかった。今後さらにこれらの発癌機構について研究しようと思う。

[附記] Mouse において 1 匹当り *Rhodamine B* 0.5 mg, *Glucose* 50 mg, water 0.2 cc を皮下注射し 139 日までの実験では癌はできなかった。(未発表)。

145. 果糖肉腫発生に対する Triphenyltetrazolium chloride の影響について (第 2 報)

植草富二郎 (千葉医科大学病理学教室)

Influence of Triphenyl-tetrazolium Chloride on the Production of Levulose Sarcoma in Mice (Report 2)

TOMIJIRO UEKUSA

高張果糖溶液を連続可及的同一部位のマウス脊部皮下に注射すると果糖肉腫の発生を見ることは滝沢教授により報告されており, 一方 Triphenyl-tetrazolium chloride をヒノン癌腹腔内移植腫瘍に作用させると早期に癌細胞の変性壊死を来し, また果糖肉腫発生に対する

Tetrazolium 塩の影響としては、25%濃厚果糖溶液 0.5 cc の中に Tetrazolium 塩 0.15 mg を含ませた濃厚果糖溶液を1匹のマウス脊部皮下に連続注射した結果、細胞増殖の抑制が見られたこと等はすでに本学会で報告してきた。

今回は 40 匹の幼若マウスを2群に分ち、1群は1匹に対して 25%濃厚果糖溶液 0.5ccを連続可及的同一部位の脊部皮下に注射し、他の群は1匹に対して 25%濃厚果糖液 0.5ccの中に Triphenyl-tetrazolium chloride 0.01 mg を含んだ液を注射した。単独濃厚果糖液注射群は注射開始後、約 50 日死亡2匹、70 日死亡3匹、110 日死亡9匹、230 日前後3匹、280 日前後3匹であり、Tetrazolium 塩を含んだ濃厚果糖液注射群では注射開始後約 50 日死亡2匹、70 日死亡3匹、140 日死亡10匹、230 日前後2匹、280 日前後3匹で、250 日以上の生存マウスは単独濃厚果糖液注射群に3匹、Tetrazolium 塩を含んだ濃厚果糖液注射群にも3匹で、Tetrazolium 塩を含む濃厚果糖液注射群が、単独濃厚果糖液注射群より特に死に易いということではなく、Tetrazolium 塩を加えても死亡する割合には、特に有意の差は認めない。肉眼的所見として単独濃厚果糖液注射群では注射開始後 60 日位で注射部位著明に浮腫状となり、150 日位で次第に硬度の増加が見られ、200 日位で注射局所の脊部皮下は肥厚が加わり、250 日位で一部のマウスには肉腫状結節が見られてくる。250 日以上生存した3匹のマウスの中で、2匹には270 日位から拇指頭大に達する果糖肉腫結節の発生があり、1匹には小豆大の肉腫性結節が見られた。一方 Tetrazolium 塩を含んだ濃厚果糖液注射群では前回の Tetrazolium 塩 0.15 mg 使用の時は注射部位が、注射開始後1週間位で Formazan 形成により著明に淡紅色と硬度の増加を見たが、今回の Tetrazolium 塩 0.01 mg の使用では注射部位の軽度の浮腫と肥厚が見られたのみで、Formazan による皮下組織の淡紅色調はなく、硬度の増加も非常に軽度であった。250 日以上生存した3匹のマウスはいずれも腫瘍性増殖は認められなかった。注射回数の増加に堪え得るマウスは、両群ともに生存日数の増加に比例して、体重の増加を見、一般状態も良好で両者の間に特別な差は見られない。

組織学的所見については単独高張果糖液注射群は皮下組織に著明な Fibroblasten および結合線維の増殖像が見られ、これらの傾向は注射回数の多いもの程著明である。細胞の増殖には線維腫、筋腫等に見られるいわゆる Parade Stellung の増殖像も多中心性に認める。個々の細胞は原形質に富み、核は多形性かつ水泡性で肥大し、ほぼ一定した大きさの顆粒を核内に認める。Pyronine-Methylgreen 染色で、Methylgreen に対しては核の染色性よく、Pyronine に対する陽性顆粒が原形質に多数見られ、Heidenhein 鉄染色では核内に染色性顆粒が多い。毛細血管の新生も盛で、格子線維および膠原線維も著明に増加し、一部軽度の硝子化がある。拇指頭大に至る肉腫結節の発生を見た2匹のマウスの腫瘍組織像は、散在性に巨細胞を

混じ、一部に強い壊死嚢を有する主に紡錘細胞よりなる線維肉腫で、周囲の皮下結締組織に強く浸潤性増殖を来している。腫瘍細胞には多数の有糸分裂像が見られ、原形質には **Pyronine** 陽性顆粒が極めて多量に存し、核内には **Heidenhein** 鉄染色による染色性顆粒が極めて豊富で格子線維も著明に増加しておる。また小豆大の腫瘍性（肉腫性）結節の存する 1 匹は、拇指頭大に増殖した他の 2 匹の肉腫発生の場合よりは多形性の強い腫瘍組織像が見られ、この肉腫結節は周囲の結締組織によりかなり明瞭に取り囲まれておる。その細胞には著明な多形性があり細胞に富む。すなわち単独濃厚果糖液注射群では 200 日以上生存マウス 6 匹の内、3 匹に果糖肉腫の発生が見られた。

一方 **Tetrazolium** 塩を含んだ濃厚果糖液注射群の組織像は前回の **Tetrazolium** 塩 0.15 mg 使用と同様今回の **Tetrazolium** 0.01 mg 塩使用の場合でも、細胞の増殖は非常に乏しく、核濃縮を有する線維細胞が見られ、偶々増殖した細胞は原形質少く、核内顆粒も乏しく、**Pyronine** 陽性顆粒の原形質内分布も疎で、核内における **Heidenhein** 鉄染色による染色性物質も少い。毛細血管の新生もほとんどなく、一方膠原線維および格子線維は軽度乍ら増加しておるが変性しておる場合が多く見られた。**Tetrazolium** 塩 0.15 mg の使用では強い硝子化が見られたが、**Tetrazolium** 塩 0.01 mg 使用では軽度な硝子化であり、しかも腫瘍性増殖像は見られなかった。他臓器に対する変化として **Tetrazolium** 塩 0.15 mg 使用の際は一部少数のマウスに肝細胞の変性壊死を見たが、今回の 0.01 mg 使用では肝に対する変化は見られず、他の臓器に対しても単独濃厚果糖液注射群と、**Tetrazolium** 塩を含んだ濃厚果糖液注射群との間に有意の差はなかった。脾臓に見られる類澱粉症の変化も両群、共通であった。

以上要約するに単独濃厚果糖液注射群では、注射回数の増加とともに、細胞増殖著明となり、膠原線維および格子線維も増してくる。しかも 200 日以上生存マウス 6 匹中 3 匹に果糖肉腫の発生が見られたのに対して、**Tetrazolium** 塩を含む濃厚果糖液注射群では、細胞増殖極めて乏しく、200 日以上生存マウス 5 匹のいずれにも腫瘍性増殖は認められなかった。以上の所見から **Triphenyl-tetrazolium chloride** は果糖肉腫発生に対して、抑制的に作用することが考えられる。

（文部省科学研究費による）

146. Nitrogen Mustard N-Oxide 投与廿日鼠に発現せる 白血病性変化について

徳岡昭治 (広島大学医学部病理学教室)

Leukemia-like Changes in Mice Administered with Nitrogen Mustard N-Oxide (Nitromin)

SYOJI TOKUOKA

Nitrogen Mustard の発癌性の確認はすでに Boyland らが実験的に成功している。その誘導体 Nitrogen Mustard N-Oxide の発癌性については蔵岡 (1953) の予報の実験報告があるにすぎない。本実験は廿日鼠に N. M. N-Oxide の微量を長期間反覆投与することによってその発癌性乃至は発癌誘発性を追求したものであるが、その中の 7 例に白血病性変化を、8 例に腫瘍を認めたので報告する。

実験動物は生後 4~5 週、体重約 20g 前後の dt 均一系廿日鼠の雌雄総数 51 匹を用い飼料は固形飼料を 1 日 3~5g に毎週葉菜を添加し給水は必要量を充分に与えた。

実験動物は 3 群に分ち、第 I 群は腹腔内、21 匹、第 II 群は皮下、15 匹、第 III 群は静脈内、15 匹にそれぞれ体重 1 kg 当り 5 mg 相当量の N. M. N-Oxide 生理食塩水溶液 (1 mg/cc.) を週 2 回、15 週間連続投与し、投与開始後 2 週間毎に体重測定および末梢血液像の検査を行った。また 4, 8, 13, 19, 25 週後に各実験群より 2 匹宛屠殺して諸臓器を病理組織学的に検索した。斃死例数は実験開始後 20 週までは第 I 群に最も多く、そのほとんどが 3 週前後および 15 週前後に斃死した。第 2 群、第 3 群では斃死例数は各々 1 匹宛でいずれも 12 週後である。

末梢血液像では赤血球数は注射開始後 3~5 週頃減少を示し、減少を示さないものでもその血色素量が低下する。白血球数は最初の 3 週までは軽度の増加を示すものが多いが、その後 7 週頃までに減少するとともにその淋巴球と好中球との相対比は接近乃至逆転する。これは淋巴球絶対数の減少が主因をなすものの如くまた 8 週以後は好中球の比較的増加を認めるものが多いが総体的に白血球数は注射開始前より低く、15 週にいたりやや増加の傾向を見、その後は全例の白血球数分布範囲は拡大して一定しない。

組織学的には 3~7 週頃、脾、淋巴節における淋巴濾胞の軽度乃至中等度の萎縮像を示し、8 週にいたり肺では血管および気管枝周囲、肝では間質血管周囲組織に顆粒球性の幼若細胞巢すなわちいわゆる髓外造血巣を認める例もある。26 週には骨髓性幼若細胞の脾、淋巴節被膜への彌漫性浸潤像をまた肺胞上皮の著明な増殖を認めた例もある。骨髓では胸椎骨々髓に軽度の減形成像を認めた例もあるが大腿骨々髓では骨遠位端にやや減形成像を認める他著変をほと

んと認め得なかった。また斃死例の多くは注射開始後の早い時期から主として肺、骨髓、淋巴節、脾等の諸臓器に出血像を認め、肺炎を併発して斃死するものが多い。

白血病例における末梢血液像も上述の経過にほぼ一致するが、26週前後に階段状乃至は急激な白血球減少症を示す一時期および末期に近く単球増多症が各例に共通して認められ、内3例ではその後急激に一方的な白血球増多症を来し他の4例ではその後増減を反覆した後斃死したが単球増多症が白血球数増多の時期に一致する例もあるがまた全くその時期を異にした例もある。前者の内2例は肉眼的には腹水潴溜、肝、脾、淋巴節の系統的腫大を認め、組織学的には大腿骨々幹部では原形質に乏しい大型、多角形の幼若骨髓性細胞によりそのほとんどを占められ、赤芽球、巨核球に乏しく、骨端部および胸椎骨では中等度の減形成乃至部分的無形成および線維症を認めまた一部には旺盛な造血像を示す。脾、淋巴節は一樣に白血病性細胞により侵襲せられて固有の構造はなく、肝、腎、肺に骨髓性幼若細胞浸潤像を認めた。内1例では移植実験を行い移植7週後斃死せるものに脾の著明な腫大および淋巴節中等度腫大、肝、腎への軽度の白血病性細胞浸潤像を認めている。残り3例中の第Ⅱ群に属する1例では細網肉腫症に、第Ⅲ群に属する1例では白血肉腫症に極めてよく類似した組織所見を認めた。肺腺腫を伴った他の2例はLewisらが報告せる如く腫瘍に併発する類白血病性反応を思わしめたが、これをさらに詳細に検索すると両例ともに骨髓における幼若顆粒球像と出血像、諸臓器における核分裂像を示す骨髓性幼若細胞浸潤像等の諸所見から骨髓性白血病とほぼ同定し得た。

Boyland (1948) は Nitrogen Mustard を毎週、pro kilo 1 mg. 50 週間連続皮下注射により 250 日以上生存せる廿日鼠 14 匹中 10 匹に腫瘍を認めているが (発現率 71%)、本実験

Nitromin (pro kilo 5 mg) 投与二十日鼠に於ける白血病及び腫瘍の発現例数とその時期

実験群 転帰 週	Ⅰ (腹腔内)		Ⅱ (皮下)		Ⅲ (静脈内)		計
	屠殺	斃死	屠殺	斃死	屠殺	斃死	
0—10							0
10—20							0
20—30				白血病1 肺腺腫1			白血病1 腫瘍1
30—40		白血病1				白血病1 肺腺腫1	白血病2 腫瘍1
40—50						白血病1	白血病1
50—60	肺腺腫1			肝血管腫1		白血病1 肺腺腫1	白血病1 腫瘍3
60—70			白血病1				白血病1
70—80		白血病1		線維肉腫1		肺腺腫1 肝血管腫1	白血病1 腫瘍3
計	腫瘍1	白血病2	白血病1	白血病1 腫瘍3	0	白血病3 腫瘍4	白血病7 腫瘍8

26 週以上生存せる Nitromin 投与 (pro kilo 5 mg) 二十日鼠に於ける
白血病及び腫瘍の発現例数と発現率

実 験 群 疾 患 例数と%	I (腹 腔 内)		II (皮 下)		III (静 脈 内)		計	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%	例 数	%
白 血 病	2/9	22	2/6	33	3/6	50	7/21	33
腫 瘍	1/9	11	3/6	50	4/6	67	8/21	38
計	3/9	33	5/6	83	7/6	117	15/21	71

の白血病例および腫瘍例の発現はいずれも 26 週以後であって、その発現数および発現率は別表の如くである。

dt 均一系廿日鼠の特発性の白血病乃至腫瘍発生頻度についての文献はないようであるが、これと同系統の ddN 均一系廿日鼠の、本実験と同様の環境下に飼育中の無処置群では生後 40 週にいたるも白血病乃至腫瘍の自然発生を見ていないことから N. M. N-Oxide が少くとも発癌誘発性を有するであろうことを推測し得る。
(文部省科学研究費による)

附 議

小田島成和：マウスの白血病様変化に就ては、Azo 色素および Methylcholanthrene 投与動物に就て佐々木研、中村が之を認め先に発表した。私は M. C. に依る腫瘍発生に対するナイトロミンの影響に就き之を観察中 (示 136) M.C. 塗布群および Nitromin 注射群に於て、同程度の白血球様変化を認めたので追加する。

147. 種々なる方法により Methyl Bis (β -chloroethyl) Amine N-oxide Hydrochloride (Nitromin) を 与えた白鼠の病理学的研究

山本 務, 山田 明 (広島大学医学部病理学教室)

Pathological Studies in Rats Injected with Methyl Bis (β -chloroethyl) Amine N-Oxide Hydrochloride (Nitromin) in Various Ways.

TSUTOMU YAMAMOTO, AKIRA YAMADA.

Nitrogen mustard の発癌性乃至は腫瘍誘発性については Boyland (1949), Heston (1949~53), Griffin (1950) 等が相次いで実験的実証に成功しており、最近はその誘導体 Nitrogen mustard N-oxide についても藤岡 (1953) が白血病および肺腫瘍の発生を予報している。われわれは本剤を各種の実験動物に頻回に投与し長期に亘りて観察しているが、現在 (実験開始後 37 週) までに得られた成績中白鼠の肺における若干の興味ある変化について報告する。

実験方法： 生後 30～45 日の Wistar 系白鼠に Nitromin 水溶液を静脈内、腹腔内および経口的に投与した。投与量は体重 1 疋当り 10 mg を週 2 回、計 30 回である。実験開始後 2～3 週毎に数匹宛屠殺するものの外に可及的長く生存せしめて観察するものも準備した。飼料は Oriental, MC 5 を用い充分の水と週 1 回適当量の野菜を与えた。実験開始後は 2 週毎に血液学的検査を行うとともに、屠殺および斃死例は病理組織学的に検索した。

実験成績： 実験動物中現在までに屠殺あるいは斃死した例数は 30 匹で、その中肺に興味ある所見を得たのは次の 6 例である。

A. 腹腔内注射群においては実験 71 日に屠殺した 1 例の雄鼠において右肺中葉に明らかな肺胞上皮の増殖が認められた。肺胞上皮の増殖は肋膜に近き部に限局性に存在し、概して肺胞壁の一端より肺胞腔内に増殖している。増殖せる上皮細胞には多型性、腺腔を囲む傾向等は認められない。

B. 経口投与群においては実験 26 日および 40 日に屠殺した雄、さらにまた 80 日に屠殺した雌鼠の 3 例において終末気管枝梢粘膜の増殖が見られた。すなわち、第 1 例においては右肺中葉の肋膜面よりやや離れた部位の終末気管枝梢粘膜が乳嘴状に増殖しており、増殖上皮細胞は不整円柱状、核もやや短紡錘型に類似したものも見られるが明らかな悪性像はなく、また気管枝梢壁の炎症像も明らかでなかった。第 2 例においては左肺気管枝梢末端部の粘膜が概して軽度の肥厚を示していた。第 3 例においては右肺下葉の気管枝梢粘膜が一般にやや肥厚し、ことに終末気管枝梢においてはその粘膜の一部よりの乳嘴状の肥厚増殖が明らかに認められた。

C. 静脈内注射群、本群においてはその変化の程度が 3 群中最も著しく、他群におけるより著明な肺胞上皮の増殖を 2 例において認めた。第 1 例は実験 53 日で屠殺した雌であるが、その右肺中葉においては肺胞壁がやや肥厚しているほかに所々において肺胞上皮の増殖を見、比較的大なる増殖巣も認められた。第 2 例は実験 69 日、屠殺の雄鼠で右肺下葉にはかなり高度の気管枝炎像を見る外肺胞上皮の強い増殖があり、一部においては腺腫様の像を示していた。

なお全検案例において粘膜の化生は認められない。

考按： 以上の如く肺胞上皮の増殖乃至は気管枝梢粘膜の肥厚は経口投与群に最も早く発現するがこれは薬剤の気道内への誤入によるものとも想われる。病変の強さは静脈注射群に最も高度であった。しかして病変の見られる部位は大約呼吸気管枝梢を中心とした部位であり、病変は気管枝梢粘膜肥厚乃至増殖と肺胞上皮の増殖とに分つことができ、しかもこの両者の間には直接の関連はないものの如くである。われわれの実験においては 37 週までには腫瘍発現はなく肺胞上皮乃至気管枝梢粘膜の増殖を認めたに過ぎないが、藤岡の報告あるいは教室の徳岡 (1955) が本剤投与 21 日鼠にかなり多数例の肺腺腫例を見出している事実乃至は最近 Heston

(1955) が Mustards による肺腫瘍は肺胞上皮より発生するものであろうと述べている点などを考慮すれば、本剤が肺胞上皮乃至は細気管枝粘膜に対して発癌誘発作用をもつかも知れない可能性は容易には否定し難いようである。Wistar 系白鼠は肺腫瘍発現率の極めて低い系統であるので、われわれがなお年余に亘りて観察中の多数の動物の検索はこの点について多くの興味と期待を与えるものである。(文部省科学研究費による)

148. 白血性淋巴肉腫に関する実験的研究

西塚泰章, 辻井寧繁, 中川 清, 木村恭一, 尾島昭次, 佐伯慎也, 森 茂樹

Experimental Studies on Leucolymphosarcomas

YASUAKI NISHIZUKA, YASUSHIGE TSUJII,
KIYOSHI NAKAGAWA, KYOICHI KIMURA, AKITSUGU OJIMA,
SHINYA SAHEKI, SHIGEKI MORI

(Department of Pathology, School of Medicine, Kyoto University)

Many investigators have described lymphatic leucemias of mice treated with various estrogens. Lymphatic leucemias and lymphosarcomas produced in NA 2 uniform strain mice and hybrid mice receiving prolonged administration of a new synthetic estrogen, α -(p-methoxyphenyl) β , β -diphenylacrylonitrile, will be reported here. This estrogen, as described in our laboratory, has some different morphological actions from other estrogens: 1) more intensive effects on the proliferation of the endometrium of uterus of mice and rats, 2) slight anabolic actions like androgens, considering from the hyperplasia of salivary glands exposed to this estrogen, and 3) some different influences upon the endocrine organs such as adrenal glands and anterior pituitary.

35 NA2 uniform strain mice and 12 hybrid mice were treated with continuous subcutaneous administration in solution in oil or as pellets of acrylonitrile over 6 months. Lymphatic leucemias and lymphosarcomas occurred in 5 mice among the former group and 2 in the latter. Each case of tumors was different in hematological and histological features; Remarkable systemic swelling of lymph nodes was seen in cases which showed typical leucemic hemogram such as cases A, B and E, and in the last splenomegaly and hepatomegaly were impressive; while in aleucemic cases, G and K, such findings were not so dominant. Histologically, the infiltration of tumor cells in viscera was, in general, more intensive in leucemic cases than in aleucemic cases. In the former, however, there existed some differences of the degree and attitude of infiltration. The diffuse infiltration into the sinus of liver and in spleen, kidney, lung and the myometrium

of uterus were well demonstrated in case E, in which about 800,000 of leucocytes (98.8% were leucemic cells) appeared in the peripheral blood; i.e., E was typically lymphatic leucemic. Cases B and A showed somewhat circumscribed but sarcomatous infiltration around the tumor-bearing lymph nodes and in liver, kidney, etc., although the appearance of leucemic cells in the peripheral blood was 50% of 80 thousand in case B, and 60% of 100 thousand of leucocytes in case A. In aleucemic cases, metastases were localized around the lymph nodes and thymus involved in primary tumor; e. g., lymphosarcoma which developed from thymus invaded continuously the fatty tissues and lung in case K.

Excepting these neoplastic mice, several showed the moderate proliferative changes in lymphatic tissues. Observing these cases histologically, the initial proliferation which seemed to develop into the lymphoid tumor was assumed to occur from the mediastinal, cervical lymph nodes or thymus. Among the 35 NA2 mice mentioned above, 24 mice are surviving at present time. The incidence of tumor in NA2 mice was, therefore, higher than in hybrid mice. The production of tumor in NA2 mice was, probably, strongly inhibited by the simultaneous administration of other sex hormones, testosterone propionate, MAD or progesterone.

Cytologically, tumor cells of all cases in peripheral blood and lymphatic tissues were round, and their basophilic protoplasmas were relatively scanty in routine Giemsa-staining. No peroxidase and oxydase reaction and no phagocytosis was seen in any of these tumor cells. Observing by phase-contrast microscope in detail, tumor cells of each case showed some characteristic features according to the sorts of the tumors. Cells of case E had smaller round nuclei and one or two round nucleoli, and their mitochondria were scattered around the nuclear membrane. Cells of case B were larger, and their nuclei were strongly fragmented and two or four nucleoli were seen, and their mitochondria were gathered in groups at the convex side of nuclei around the nuclear membrane. Cells of case K had the largest amount of protoplasm, and several nucleoli were scattered in their larger nuclei. The findings of supravital staining using neutral red and Janus-green were different from each other, e. g., in cells of B, several larger neutral red vacuoles were found at the convex side of nuclei, while only one or two vacuoles in cells of E.

These findings described here indicate that the each lymphatic tumor produced by the treatment of acrylonitrile shows characteristic features, from the hematological and histological standpoints.

The hyperplastic changes in lymph nodes, thymus and lymphatic follicles of spleen were also seen in rats treated continuously with 100 rat units of acrylonitrile for 30 days. The changes in these animals were the most intensive

comparing with that which was induced by the other synthetic and natural estrogens, hexestrol and estradiol, even though the same biological doses were used. Some acrylonitrile derivatives having triphenylethylene formula seemed to stimulate producing of the lymphatic hyperplasia in rats when injected intramuscularly. The proliferative actions on the lymphatic tissues of these substances did not run parallel to their estrogenic activities.

Data of the transplantation of these lymphatic tumors will be reported in *Acta Pathologica Japonica*, Vol. V (in press).
(文部省科学研究費による)

IX. 移 植 Transplantation

149. 家 鷄 白 血 病 の 研 究

千葉胤孝 (名古屋大学医学部病理、環境医学研究所)

Studies on Avian Leukosis.

(Spontaneous Cases and Transmissible Erythroleukosis).

TANETAKA CHIBA

家鷄の白血病に関する研究業績は欧米においては沢山にある。しかしわが国においてはこれに比べて比較的少ない。私は愛知県一帯に亘って家鷄の疾患について種々と調査中であるが、このなかで白血病の発生が相当にあるのに注意し、すでに多数の特発例を蒐集し得ている。これらの検索例についてはいずれ機会を見て述べることとして、今回は昨昭和 29 年度に集団的に発生した 2~3 の例について、またこれらの検索中に得た赤芽性白血病の可移植性系統について報告する。

1) 昨年度集団的に発生した家鷄白血病の例証は、6 月中旬、名古屋市外の M 養鷄場で発生した例で白色レグフオン種、孵化後約 6 カ月と約 9 カ月の産卵期中にある雌の間に発病を見、私の観察したのはすでに発病後約 20 日を経過していた。この時の症状として鶏冠が淡黄白浮腫し、貧血があり、緑色便を排出する。この一群は 120 羽でそのうち 20 羽が罹患し、9 月に至ってようやく終熄したが、この時、35 羽を残し、すべてが本症で斃死または屠殺した。(71%) この某養鷄場ではなお昨 29 年 4 月、名白一代雑種 22 羽のうち明らかに白血病と診断し得る 10 例を認めている。(45.45%) この例で私は 5 例について血液学的、病理解剖学的に、組織学的に検索したが、赤血球数はいずれも正常時よりやや減少し、白血球数は特別に変化はない。ただ好酸球は増加した。第 1、第 2 例は少数であるが骨髓細胞を認め、第 2、第 5 例で

は腹水が滲溜し黄色透明である。肝臓、脾臓、腎臓、卵巣は腫大し、肝臓では第1例では、2倍大以上にもなり、赤褐色で時々黄色、表面微細顆粒状で多数の大小の結節を認め、第2の例では肝臓は表面に黄色の膜様物が附着し著明に腫大して、表面に彌蔓性に微細顆粒状に小結節が多発し、脆弱である。第3の例は肝臓は小さく灰白色であるが、右葉の辺縁部に2~3の小さな限局した結節がある。脾臓は、第1、第2の例では著明に腫大して淡赤色、斑状である。第3、第4の例は大き尋常、腎臓は、第1、第2例では著明に腫大、淡赤色斑状をなす。卵巣は第1、第2、第3例ともに淡赤色軟く、彌蔓性に白血病様変化をみとめ、また第3例の右肺には肋膜面に淡赤色の限局した結節を見る。組織学的には、肝臓は、肝細胞を圧迫し、肝細胞索間に彌蔓性にまた結節状に白血病細胞が増生し、あるいは間質の淋巴組織を中心として増生する。この浸潤細胞のなかに少許の骨髓性細胞が存在する。脾臓においても淋巴濾胞を中心として白血病細胞が浸潤し、腎臓においても白血病細胞が結節状をなしあるいは浸潤する。

第2の集団発生例は名古屋市外のA養鶏場において昨年9月上旬、孵化後約5カ月の者約700羽のうち70羽が斃死した。これらの例を検索すると、肝臓は腫大し、淡赤色であり、脆く、脾臓は腫大するが、結節の形成等はない。組織学的に見ると肝臓は肝細胞が萎縮し、肝細胞索内、間質に白血病細胞の浸潤があり、好酸球や骨髓細胞も混在する。脾臓では濾胞は特に腫大していないが、竇内には白血病細胞をいれている。このような所見のもとに毎日2~3羽づつ斃死して12月中旬ようやく終熄した。

第3の例は名古屋市某養鶏場で昭和29年9月一群約40羽のうちに白血病例と脚麻痺（マレットの麻痺）を有する神経型白血病と現在私が移植し得ている赤芽性白血病鶏を得た。

ii) 赤芽性白血病例について。本例は昭和29年9月20日、某養鶏場において、孵化後約8カ月の雌鶏で200羽育雛、1群13羽に発生した例である。外観、特に貧血は認めないが、緑色便を排出する。血液学的所見として赤血球数326万白血球21000、塗抹標本で幼若な赤芽細胞を多数に認める。(14.3%) 直ちに屠殺剖検してその肝、脾の一部を無菌的に2羽の家鶏に移植した。

原種の解剖学的所見、栄養状態良好、肝臓は淡赤色でやや腫大、脾臓は濃い小豆色で腫大し、断面は膨隆する。組織学的には肝臓は、肝細胞は変性し、索間に赤芽球が集る。脾臓は濾胞は尋常で脾髄は粗であるが、竇は拡張して多数の赤芽球をいれている。移植した家鶏は末梢血に7日乃至9日にして病的細胞が現われたが、第2代は移植した2羽ともに陽性である。これを第3代に移植したのであるが、私は従来の研究者の方法をかえて破殻直後の雛33羽に移植して表に示す如き成績を得た。(移植率83.3%)(表略)。移植方法については直接心血を10%くえん酸0.5ccに対し6ccの割合として被移植雛の皮下、血管内、腹腔内へ接種し、あるいは

は肝，脾を乳剤として接種した。病的赤芽細胞は7日乃至9日で発現し，20日乃至22日が最盛期であり，平均生存日数は28日，32日で長く生存した例は2ヵ月にも至る。移植は20日乃至40日の間に行うのが適当で現在10世代を累ねている。病的赤芽細胞は Oxydase, Peroxydase とともに陰性でリチオンカルミンによる生体染色は陰性である。この赤芽性白血病には末梢血に病的細胞を出し，肝脾等に病変を呈する例と，末梢血にのみ病的細胞を見る例とがある。前者の肉眼的変化としては，肝の腫大淡褐色，脾の腫大濃い小豆色，淡赤色を呈す。心，肺，腎は一般に淡である。後者は脾は変化がみられない。(貧血型) 組織学的には肝臓は比較的早期に死亡した例では変化が軽い，20日前後のものにあつては索間に赤芽球を認める。脾臓は血量に富み，静脈竇内に多量の赤芽球を有する。骨髓は骨髓細胞の増加，静脈竇内に多量の赤芽球と赤血球を有す。なおシヤンペラン濾過試験によって240例中4例の陽性を得，本系統は今後のウィールス性疾患の研究に好適な資料となるを信ずる。その他の性状は次報にゆずる。

(文部省科学研究費による)

150. 細胞浮游液培養法による動物組織細胞の 成長促進物質の研究 (I)

勝田 甫，遠藤浩良，高岡聰子，大石雄二 (東大医研病理)

Studies on the Growth-promoting Substances for Animal Tissue Cells in the Simplified Replicate Tissue Culture.

HAJIM KATSUTA, HIROYOSHI ENDO, TOSHIKO TAKAOKA,
YUJI OISHI

1. 培養法の改良： 昨春本学会で発表した細胞浮游液培養法をその後さらに改良変更した。主な点のみを記すと，培地量はやはり管当り 1.5 cc がよいが，培地交新には 1.5 cc の内の 1 cc だけを交新するのではなく，遠沈せずにそのまま培養管を静かに傾斜して全培養液を棄てて交新する方が細胞の成長がよいし，手間も遥かに省ける。細胞はほとんど管底に固着しているので，例えば管当 10 万核の細胞のいる培養管 32 本 (計 320 万核) の培養液を全部この方法で集めても，液のなかの細胞は全部で 0.4 万核にすぎなかった。この全液交換法によると至適培地混合率も変り，馬血清(HS) 1 容：雞胚浸出液 (CEE) (1:0) 1 容：塩類溶液(Saline) 7 容となる。培地交換の間隔はやはり1日おきが最もよく，培養管を 5° に傾斜して静置加温の方がよい。細胞浮游液を作るときトリプシンを作用させると，浮游液中の核数はむしろ減

少する傾向がある（細胞質のこわされた細胞の核も算えられていたことになる）が、成長度はほとんど同じである。

2. センイ芽細胞の成長促進物質： 雞胚心センイ芽細胞の成長促進物質の本態はペントース核蛋白 (PNP) (われわれの抽出法による第Ⅲ分劃) であり、核酸から蛋白を解離させると促進作用の失われることを前回に報告したが、この抽出の過程をさらに繰返して精製すると2回以後は含有する PNA-P 量がほとんど安定するので、この分劃を III₂ とよび、以後の比較研究に用いた。HS 2 容： Saline 8 容の培地に III₂ を加えて培養すると、雞胚心センイ芽細胞の培養には PNA-P 含有量を (1) に記した CEE (1:0) 1 容と等量にした場合が最良の成績を得られた。Kutsky (1953) はストマイで PNA を沈澱させ、PNP を主体とする核酸分劃を得て、これを成長促進物質の本態としているが、アルコール可溶性分劃 396.1r/cc (III₂ は 54.3), アルコール・エーテル可溶性分劃 16.8 (5.4), 酸可溶性分劃 296.2 (25.0), PNA 12.7 (27.2), 磷蛋白 0 (1.7), DNA はいずれもほとんど 0 となっており、培養と比較すると、Kutsky の分劃では4日までは細胞が増殖するが、以後は減少し、III₂ では引続いて増殖が得られた。また III₂ は凍結乾燥して 1, 2, 3 週間保存後、培養に用いても活性を失わないが、Kutsky 分劃は凍結乾燥によって活性を全く失った。各種の動物の心センイ芽細胞を CEE およびそれより得た III₂ によって培養すると、用いた限りの種類（マウス、モル、牛、雞）ではいずれも細胞の増殖が得られ、この意味における種特異性は雞胚浸出液のみならず C III₂ にも認められなかった。また上記の各種動物の胎児浸出液およびそれより得た III₂ を用いて雞胚心センイ芽細胞を培養すると、いずれも細胞の増殖が得られ、この場合にもやはり種特異性は認められなかった。肝臓を除いた雞胚の浸出液と III₂、10 月雞の肝臓浸出液と III₂ を用いて雞胚心センイ芽細胞を培養すると、前者では浸出液も III₂ もともに細胞を継続的に増殖させたが、後者はいずれも4日以後は細胞核数が若干減少した。しかし純粋に臓器細胞別に PNP を取出すことはきわめて困難であり、この場合も肝臓のなかにセンイ芽細胞が当然混っている、PNP の臓器特異性については早断できない。

3. 肝細胞の培養： 肝細胞の組織培養は比較的困難なものと思われ、従来は移住 (Migration) と明瞭に区別できるものは少く、わずかに Earle がその継続的な培養に成功して、肝細胞もたしかに増殖しているに相違ないとは認められていたが、数値的にはっきりその増殖状態をつかんだ報告は見られなかった。

われわれは雞胚の肝臓を細切し、Rinaldini の Saline (Ca-, Mg-free の等張塩類溶液) 中で 2% トリプシン溶液を作用させ、その後遠沈によって孤立した肝細胞を主体とする層を取出し、これを Saline に浮游させて均等にし、型の通りピペットで培養管に分注し、その増殖

状況を管当りの細胞数で算定し、成長度はセンイ芽細胞より劣るが、in vitro で確実に増殖するものであることを明かにした。1例をあげると管当り 9×10^3 個の肝細胞は1週間後に 36×10^3 個になった。雞胚肝細胞の培養至適条件は、培地混合比率は HS 20%, CEE (1:0) 8%, Saline 72% で、pH は 7.6 であった。

4. 雞胚肝細胞の成長促進物質：上記培地に加えられる HS および CEE を Saline に対して透析し、その内液および外液を各種組合せて培地に用いると、CEE の内液さえ入っていれば、HS は外液だけでも内液だけでも肝細胞は増殖するが、CEE の外液だけでは、HS の外液はもちろん、内液を用いても細胞数は減少してしまう。つまり CEE 中の高分子量物質が成長促進物質となっている。そこで CEE よりの III₂ を CEE の代りに用いると、肝細胞の増殖が得られた。また肝臓を除いた雞胚浸出液および III₂ 10 月雞の肝臓浸出液および III₂ のいずれも肝細胞の増殖を継続的に行わせることができた。現在の段階では未だ、センイ芽細胞の成長促進物質と肝細胞の成長促進物質の本態の相違を見出すことができない。

(文部省科学研究費による)

附 議

高野宏一：(1) 組織培養下の細胞の増殖に関し、理論的に、一定の率で増える理想状態では logarithmic phase を呈すると思われる。特定な細胞株についてではあるがその事実を認め得たので、追加すると同時に、成長促進物質の検討にもこれの点を考慮されることを期待する。(2) 成長促進物質の臓器特異性に関して知見があればお教え願いたい。

勝田 甫：1. 御教示の点は今後の研究に大いに利用させていただきたいと存じます。2. 臓器特異性の問題はなかなか実験が困難であるが、例えば肝臓を除いた雞胚の浸出液および III₂ でもセンイ芽細胞は増殖するが、肝臓 (10 月雞) のみの浸出液および III₂ では4日以後は細胞は減少し、また肝細胞の培養では上記のいずれの浸出液および III₂ でも増殖する。しかし臓器特異性の有無の問題はなかなか重大な問題であるので、今後なお慎重な研究を重ねた上で御報告したい。

151. Roller-tube 法による組織培養 (第2報) 腫瘍を中心とした各種組織細胞の培養

高野宏一, 山田正篤

Tissue Culture in Roller-tube. II. Cultivation of Tumor Cells Principally

KOUICHI TAKANO, MASA-ATSU YAMADA

(Department of Pathology, National Institute of Health, Tokyo)

We reported previously (Gann, 45, 453-455, 1954) the results of in vitro cultivation dealing with embryonic tissue cells of human, chick and mouse origin, all taken from hearts and thought to be fibroblasts. Efforts were concentrated in establishing our own standard procedures and techniques, considering from

several directions the conditions to affect the growth of cells in vitro. In this paper, we selected kinds of cells other than fibroblasts, especially some tumor cells.

Cultivating Method: General cultivating conditions were almost the same as reported previously with some details altered. In composition of medium, the basic substances were 50% chick embryo extract (CEE), animal sera and Hanks' balanced salt solution (BSS). As sera, human adult serum (A) was used as well as horse serum (H) and human placental chord serum (P). And a formula expressing composition was employed as follows, for example: a medium, composed of 2 parts CEE, 4 parts H and 4 parts BSS, was referred to as "Med. H-2, 4," and so forth. As cultivating vessels, square tubes, Carrel's flasks and larger square bottles were used for stationary cultures beside usual tubes for rotating method, and volume of nutrient fluid varied from 0.6 cc to 8 cc according to the contents of each vessel. Fibrin-clot as substrate was occasionally omitted chiefly for stationary cultures.

Requirement for CEE of Normal Chick Embryonic Liver Cells: Three media with various rates of CEE to H, namely Med. H-1, 5, H-2, 4 and H-3, 3, were compared with one another as to their effect on cultures of normal chick embryonic liver cells.

As result, liver cells showed best growth in Med. H-1, 5, while fibroblasts from heart of the same origin grew well, indifferently to the variety of CEE within this range. It suggested that liver cells required less CEE than heart cells.

Conditioning of Mouse Tumor "dbrT-1" with Normal Cells: Mammary adenocarcinoma "dbrT-1", originated in a mouse of uniform strain dbr (Trans. Soc. Path. Jap., 43 Edit. Regio.), was cultivated together with normal mouse tissue cells, the effect of so-called living conditioning being expected. But better result was obtained in the case of sole cultures without normal cells, indicating much need of quantitative consideration for juxtaposed normal cells. Furthermore, cells of this tumor showed better growth in a medium including a small amount of CEE than in another medium without it.

Cultivation of Human Tumors Obtained by Biopsy: For the purpose of establishing a tumor cell strain in tissue culture, it was undertaken and is still going on to cultivate human tumor materials obtained by surgical operations. One part of the same material was routinely subjected to histological examination. Successive passages of surely determined tumor cells were not yet performed, though there were several cases which showed interesting growth characters.

Cytological Properties and Growth Mode of an Established Human Cancer

Cell Strain "HeLa": "HeLa," a cell strain established by Gey under tissue culture from a patient with uterus cervix carcinoma, has been continuing to be easily cultivated in our laboratory up to 15th generation of in vitro passage. We used medium with the composition of A-0.2,5 and stationary method in a rather large bottle as routine cultivating procedures.

From the view point of its vigorous growth, polymorphism, high frequency of normal and abnormal mitotic figures and appearance of abnormally shaped or polynucleated cells, this strain seemed to keep its malignancy, the crucial evidence still depending on further studies.

This strain grew forming cell colonies in monolayer, and each cell could be separated from others to make a cell suspension by proper trypsin treatment, so that its growth character could be observed following both methods of growth measuring, the areal outgrowth and cell counting techniques. The outgrowth measuring technique, that we have used as proper one in other experiments dealing with many tissue cells (cf. the previous report in detail), which was thought to represent the cell growth mode to some extent, but cell counting technique was superior to the other, showing exactly the increasing number of cells.

We examined the growth character of "HeLa," using these two methods, and found that the growth curve of this strain, within the first 5 to 7 days of cultivation, showed the logarithmic phase just as in bacteriology, in one case, and the "cubic root phase", as it might be called according to the similar expression to above, in another, and that these different phases occurred seemingly due to the varieties in initial quantity of implanted cells.

Concerning the difference between the results shown by these measuring methods and, furthermore, the significance of the growth curve of "HeLa" strain from the biological standpoint, we are proceeding with further studies.

152. 脳腫瘍の組織培養 (第二報)

油川健吾, 岩城剛一 (新潟大学医学部病理学教室)

Tissue Culture of Brain Tumors (II Report)

KENGO ABURAKAWA, GOITI IWAKI

脳腫瘍の組織培養についてはすでに発表したか、この度さらに Spongioblastoma polare 3例, Glioblastoma Multiforme, Oligodendroglioma, 脳膜腫, 脳下垂体腺腫および松果体腫の各一例を加え、脳腫瘍 26例についてその培養における発育と各々の臨床的および組織学的な関連について検討を加えた。培養方法は前に発表した方法と同様である。

膠腫 12 例の組織培養について観察すると、発育の最も著明なのは *Spongioblastoma polare* (以下 *Sp. p.* と略す) で *Glioblastoma multiforme* (*Gl. m.* と略す) が次ぎ、*Astroblastoma* も良好であるが、*Oligodendroglioma* の一例は *Astroblastoma* を凌ぐ発育を示し、*Ependymoma* も良好な発育を呈した。これらを臨床的および組織学的に検討すると *Sp. p.* は発病より手術までの経過は比較的長いが、その腫瘍はそれぞれ鶏卵大より鶏卵大で浸潤性発育を呈し、組織学的には専ら平行に走る *Spongioblasten* よりなる腫瘍で個々の細胞に多形性は少いが核は色質に富み分割像も多い。この組織培養を観察すると 24 時間ですでに細長い突起をもった明るい細胞すなわち *Spongioblasten* によく似た細胞が発育し、時の経過につれ放射状に層をなしいわゆる *radial sheet form* を呈し著明に発育し、この発育細胞に多形性を認めることができない。*Gl. m.* の 2 例は発病より手術までの経過が 45 日および 3 カ月で短かく手術後いずれも死亡しているが手術の際の腫瘍はおよそ鶏卵大で浸潤性の発育をし、組織学的には細胞に富み個々の細胞は多形性が強く巨細胞も多数認められかつ核の異型像が著明である。この培養においては円形の細胞、1~数個の突起を有する細胞および多核性の巨細胞が 3 日目より *discrete form* を呈して比較的著明に発育する。この腫瘍では 26 例中組織学的にもまたその発育細胞にも最も著明な多形性を認めることができた。*Astroblastoma* の一例は、経過は 8 カ月で鶏卵大浸潤性軟でやや泥状をしており、これを組織学的にみると細胞は密に配列し、比較的多形性が強く核は色質に富んでいるが核分割像は少い。この培養では 72 時間後円形の細胞の遊走とともに比較的多形性の弱い紡錘状細胞が発育するが一部には母組織の液化が起りその間隙を紡錘状細胞が層状をなして覆うのがみられた。*Glioma* 例中で母組織の液化がみられたのはこの一例のみであった。*Astrocytoma* の 2 例は臨床的および組織学的に良性で、その組織培養においても発育がみられない。*Oligodendroglioma* の一例は手術まで一年の経過があり、腫瘍は脳腫瘍にある鶏卵大実質性の結節としてみられ、組織学的には著明なる石灰化がみられ、腫瘍細胞は集団化して存在し胞体は円く比較的多形性に富み核の異型像が軽度のみられたが、組織培養では第 2 日目より円い細胞の良好な発育とともに少数の膠細胞に似た明るい突起をもった細胞がみられた。*Ependymoma* の一例は浸潤性の発育をなし他の一例は結節性とともに鶏卵大軟である。これらの組織学的所見では悪性像はみられないが、培養では比較的良好な発育を示した。しかしながら仔細に検すると多形性および核の分割像は認められず発育細胞は円く原形質は明るく小さい核は偏在している。*Ependymoblastoma* の一例は、その腫瘍はおよそ鶏卵大で浸潤性の発育を示し、組織学的にも悪性像がみられ、手術後死亡した例であるのにもかかわらず、培養における発育が良好でなかったことは壊死の高度のためかまたは操作上の失敗のためと考えられる。脳膜腫 7 例について観察する

と、発病より手術までの経過が平均1年7カ月で比較的長かつ一例を除き腫瘍は結節性で断面は実質性であり、組織学的所見には悪性像が軽度であるにもかかわらず、比較的良好な発育を示したが、発育細胞には比較的異型像が少ない。ただこの際組織学的所見より内被細胞性と線維芽細胞性脳膜腫に大別すると、前者はその組織学的所見に相応してやや大型の円形の細胞が多く線維芽細胞が少なく、発育も **discrete form** を呈するのに反し、後者は線維芽細胞が多く円形の細胞は少なく、その発育は **radial sheet form** を呈し、一例は円形の細胞の遊走が少なく、**spiky form** の発育を示した。

Acoustic neurinoma の組織培養では線維芽細胞性脳膜腫と同様の態度を示した。

脳下垂体腺腫および松果体腫の組織培養では主として色素嫌忌性腺腫に僅かではあるが、線維芽細胞あるいは明るい多形性細胞の発育がみられた。

以上組織培養成績と臨床的経過および組織学的所見を簡単に述べたが膠腫および脳膜腫のいずれにおいても各々の組織培養の発育成績は細胞の疎密により左右され、またその際の発育の型式および発育細胞の性状は腫瘍の組織学的所見と密接な関連性を有することは明らかである。臨床的経過との関連性については、腫瘍の発生部位に左右されることが多いので明確に知ることとはできない。

(文部省科学研究費による)

153. 腫瘍移植に対する腫瘍材料による前処置の効果

山田正篤, 高野宏一

Effect of Pretreatment with Tumor Materials on Tumor Transplantation

MASA-ATSU YAMADA, KOUICHI TAKANO

(Department of Pathology, National Institute of Health, Tokyo)

With many interesting reports in past which demonstrated the enhancing effect of prior injection of tumor materials on tumor transplantation, there are still remaining some problems about its mechanism, especially about the relation to its inhibiting effect or, more profoundly, to the antigen-antibody system. This enhancing effect of tumor materials can be observed by use of several indices such as increasing growth rate of transplanted tumors, a successful transplantation of a tumor in a genetically unrelated host, an increase of "take" in a host, or a decrease of survival time of tumor bearing animals. It is questionable whether or not this term of enhancing effect always means just the same, therefore no wonder that some discrepancies exist among the results obtained by different authors, depending on their observation methods. Furthermore, there

are many preparing methods for the pretreatment materials. In this investigation an attempt was made to reproduce the enhancing phenomenon and inhibiting one as well, and to search for an appropriate method to analyse their mechanism, using several strains of tumors and of mice.

Materials and methods: Four uniform strains of mice, dbr, C57BL/6, dd and NIH reg. were used as test animals. As pretreatment materials and inoculum, two tumor strains were used; one, dbr T-1 mammary carcinoma originated in a dbr mouse and has been transplanted up to 19 successive subcutaneous passages in this strain, (Trans. Soc. Path. Jap., 43 Edit. Regio.) and the other, Ehrlich ascites tumor maintained intraperitoneally through 55 generations in dd strain. The materials for pretreatment were lyophilizate and fresh extract of these tumor tissues, and preparing and pretreating procedures were approximately the same as the original methods of Kaliss and Shear. The standard doses of materials were 50 mg dry weight per mouse in the former and 0.2 cc in the latter.

Changes in rate of "take" due to pretreatment with tumor materials: At first, in the case of dbrT-1 carcinoma, tumor lyophilizate was observed to affect the rate of "take," though in experiments on a small scale. It has previously been noticed that dbrT-1 tumor is not transplantable to any strain of mice other than dbr, the original one except NIH reg. with a low percentage. In this strain of NIH reg., the transplantability of this tumor seemed to be altered by pretreatment, i.e., no take was seen in 17 untreated mice, while 6 of 18 showed take in the treated group. The data suggest the enhancing effect of the pretreatment, but larger number of mice will be required for final conclusion.

Secondly, to Ehrlich ascites tumor, all the strains of mice employed were susceptible so that 50% mortality dose could be detected in each strain. So, we tried to elicit a variation in LD_{50} by pretreatment. The inoculum sizes for LD_{50} were about 3.5, 3.0 and below 3.0 in logarithmic index of cell numbers, in C57BL/6, dd and dbr strains, respectively. After treatment, LD_{50} increased to 4.0-5.0 and 3.8-4.0 in C57BL/6 and dd, respectively, suggesting a rather inhibiting tendency of pretreatment effect. However, further studies are needed to decide how much difference in LD_{50} will be significant. In dbr strain, end-points in both treated and non-treated groups were below 3.0.

Changes in longevity of tumor bearing mice: Survival time of tumor bearing animals could be a measure to determine the effect of pretreatment. For example, in an experiment dealing with dbrT-1 tumor in dbr mouse, 10 mice per group, mean survival times in groups treated with fresh extract were 41.4 and 40.6 days, while 47.7 in the control. Standard deviations of these mean values were 2.0, 2.0 and 0.9 days, respectively. When the homogeneity test of mean values was applied to these data, the difference obtained between treated

and non-treated groups was significant ($P < 0.01$).

When Ehrlich tumor cells were inoculated intraperitoneally, the variances in survival days of mice were so much smaller, compared with other cases of usual subcutaneous route, that this type of ascites tumor was thought useful to detect the effect of pretreatment in this way. Namely, the standard deviations of mean survival times did not range beyond 1 day, when at least 10^8 cells were inoculated in dbr and 10^6 in C57 BL 6, using ten mice each, and therefore it might be postulated that difference of about 2 days in mean survival times between two groups was statistically significant. Actually, we observed shortening of survival times, in dbr mice, by pretreatment with both lyophilized and fresh materials followed by inoculation of 10^6 to 10^7 cells. On the contrary, in C57 BL 6 mice, the longevity of animals with inoculum of 10^6 to 10^8 cells was prolonged by pretreatment.

As described above, we could show the several enhancing and inhibiting phenomena in tumor transplantation due to pretreatment with tumor materials. Through these results, it might be said that these effects could be grasped most easily and precisely by using as a measure the longevity of mice with Ehrlich ascites tumor. Along this direction, we will report more detailed data elsewhere (to be published in Jap. J. Med. Sci. & Biol.).

附 議

勝田 甫：1. 生存日数をそのまま変数として扱ってよいか。2. 動物の生存日数が2日短縮されればなぜ促進効果があったと認められるか。

山田正篤：勝田君に対する返答 1) 生存日数の頻度分布をとって見るとほぼ正規分布となることを確かめたので使用した。2) それぞれの平均生存日数の標準偏差から95%限界をとって、一応の見当としたものです。個々の場合には平均値の一致性の検定を行って結論を出しました。

154. 皮膚埋没の腫瘍移植に及ぼす影響に関する研究

久保信子 (赤心堂病院)

Studies on the Effects of the Inoculation of the Skin upon the Transplantation of the Tumour.

NOBUKO KUBO

正常組織埋没による吉田肉腫の抑制効果については武田(北大)佐藤(群馬)等の示すところであるが余は腫瘍形成動物の皮膚が吉田肉腫に対してどのような効果を示すかについて実験を試みたところ次に示すような実験成績を得たのでここに報告する。

実験方法：

(A) (I) 使用動物系の規定：背部皮下腫瘍形成に用いた動物；市販雑系大黒白ネズミ

を一年間内部交配により飼育せるもので吉田肉腫腹水の移植率は 90 % にして便宜上これを N 系と略称する。このラッテは皮下腫瘍形成のまま 11 日～20 日生存可能である。腫瘍を形成せる皮膚の埋没効果を判定するために使用した動物； 群馬佐藤より入手せるラッテにして吉田肉腫に対して極めて高い腫瘍死亡率を示し現在までの腫瘍死亡率は 100% (vol 45, No, 2,3,1954) 佐藤はこれを S 系と略称している。

(Ⅱ) 方法； 雑系ラッテ (N系) 背部皮下に吉田肉腫組織を移植し 15 日～20 日後該ラッテの腹部皮膚 1cm² 大のものを採取しペニシリン溶液にて洗い S 系背部皮下に埋没しその後 4 週間を経て埋没皮膚が完全に吸収されてから吉田肉腫腹水 0.02～0.05 cc を腹腔内に移植しその移植経過を検せるところ次のような結果を得た。

実験動物数 S系		埋没皮膚完全吸収	埋没皮膚より皮下腫瘍形成		
N系皮下に腫瘍移植後 15日～20日目の腹部皮 膚をS系背部に埋没	48	39	皮下腫瘍死 せるもの	皮下腫瘍消失	皮下腫瘍形成 のまま30日以 上生存
			5	1	3
↓					
		正常経過腫瘍死	治癒		
腹腔内へ吉田肉腫腹水注入(S系)	9 (23%)		30 (77%)		
対 照 例					
		正常腫瘍死	異常経過	治癒	
(無処置)埋没N系皮膚完全吸収 後腹腔内へ吉田腹水注入	20 例中 14		0	6 (30%)	

(B) (Ⅰ) 使用動物系の規定； 背部皮下腫瘍形成に用いた動物； 前述 S 系を使用. 腫瘍を形成せる皮膚の埋没効果を判定するために使用した動物； S 系

(Ⅱ) 方法； S 系背部皮下に吉田肉腫組織を移植しその後 11 日にてその腹部皮膚 1cm² のものを 1) 同様 S 系の背部皮下に埋没しその後 4 週にて埋没皮膚の吸収を待ち吉田肉腫腹水

	実験動物数	埋没皮膚完全吸収	埋没皮膚より皮下腫瘍形成		
背部皮下に腫瘍組織移植後11日目の腹水皮膚埋没例	18	17	皮下腫瘍死せるもの	皮下腫瘍消失	皮下腫瘍形成のまま30日以上生存
			1	0	0
↓					
		正 常 経 過 腫 瘍 死	治 癒		
腹腔内へ吉田肉腫腹水注入		6 7 (14日～18日で死亡)	4 (24%)		

対照例 (健常S系の皮膚を健常S系の背部埋没)

	正常腫瘍死	異常経過	治癒
皮膚完全吸収後腹腔内へ吉田腹水注入	20 例中 19	0	1 (5%)

0.02~0.05cc をその腹腔内へ移植した。その後の経過は次のようであった。

結論：以上 (A)(B) よりおよそ皮膚埋没は腫瘍の移植性に抑制的影響を有することが伺われるが腫瘍を有する動物からの皮膚を埋没するとその抑制力が特に大きい。異系ラットの皮膚埋没は同系ラットの皮膚埋没に比して抑制力が大きいと思われる。

155. 培養組織の皮下移植による腫瘍形成について (予報)

田内 久, 野口 巖, 宮池英夫, 豊中恵子 (名古屋市立大学医学部病理学教室)

On the Tumor Formation by Subcutaneous Transplantation of Cultured Tissue (Preliminary Report)

HISASHI TAUCHI, IWAO NOGUCHI, HIDEO MIYAIKE,
KEIKO TOYONAKA.

ここで問題とするのは個体の細胞が腫瘍形成能を得るための1つの要約としてその細胞の増殖環境の変化がどの程度問題となるかという点にかかっている。われわれの行った今回の実験過程においては若干の技術上の不備を全く否定することはできないが敢えず現在までの成績を羅列して予報とする。

実験材料及び方法。1) 実験動物。体重 18g 前後, 実験前1ヵ月の間は過剰栄養飼育を施した成熟雄系マウス。および妊娠 10 日の 8~11 mm の無菌的に取り出されたマウス胎児。2) 培養法。今回は胎児の胃組織片 (胃部を約 0.5 mm 間隔で横断) を次の平板法によって培養した。平板ガラス上にマウス胎児圧搾液と血漿の等量を滴下混和しこれを培養基として前述の胃組織片を封じガラス板を時計皿によって蟻封する。培養支持体としての血漿はマウスからヘパリン血漿として採取し, 胎児圧搾液は胎児を細挫稀釈して 3000 回転遠心分離 5 分間によった。しかして圧搾液の稀釈および組織の洗滌には次の混合液を試用した。すなわち NaCl237.0mg, KCl.....5.4 mg, CaCl₂.....6.0 mg, MgCl₂.....6.0 mg, MgSO₄.....0.6 mg, Na₂HPO₄.....3.0mg, KH₂PO₄.....6.0mg, Aq.dest 30.c.c. 3) 移植。上記培養法によった培養組織を培養 48 時間後にマウス背部皮下に移植した。(この時期には線維細胞あるいは上皮細胞の増殖が原組織の2倍を越える。) また対照として直接同様の胃組織をマウス背部皮

下に移植した。移植マウスは 100 匹で半数を対照に用いた。移植後各々マウスは 1 カ月以上観察された。

成績。胎児胃直接移植例 50 例はすべて 1 カ月以上の観察にかかわらず陰性であった。胎児胃組織片培養片移植例 50 例中 4 例に腫瘍形成を見た。すなわち 1 例 (No. 2) は移植後 2 週間で小豆大の腫瘍として移植部の背部皮下に触れ 4 週後には小指頭大に達して剖検。組織像は腺腫乃至腺癌乃至単純癌の像であった。第 2 例 (No. 6) は移植後 2 週間で移植部の背部皮下にやや瀰漫性の硬結をふれ 4 週後には脊椎骨を破壊して浸潤し不規則指頭大の浸潤を形成した。組織像は乳頭状腺腫乃至腺癌の像。第 3 例 (No. 22) は移植後 4 週で小豆大、第 4 例 (No. 34) は 2 週後で小豆大、4 週後に小指頭大の腫瘍形成を各々移植部背部皮下に認めた。組織像はともに紡錘形細胞肉腫の像であった。しかして胎児胃組織片培養では時に線維細胞、時に上皮細胞あるいはその両者の旺盛な発育を認めた。

考察。胎児組織の移植によって混合腫瘍を形成せしめ得ることは可能であるが極めて低率でありしかもこの場合見られる組織は一般に胎児腫瘍の構成を示し単一な細胞増殖としての本来の意味の腫瘍とは全く同一視することは危険であろう。もちろん胎児組織の移植によって単一な細胞増殖としての本来の腫瘍性格を有する組織ことに悪性腫瘍の形成されたという報告に接するが極めて稀である。

われわれの培養組織移植実験では上述のように 50 例中 4 例に確実に腫瘍としての性格を有する組織を形成せしめ得たが直接移植例は全く陰性に終っている。技術的の若干の不備を考慮すればこの成績は相当の意味を有すると考えられる。本実験においては被移植動物に発生した腫瘍組織が偶発的のものであると考える根拠はなく、またこの実験過程においてはいわゆる癌増殖剤の存在を全く否定し得る点等からこの腫瘍発生を培養によって発育した上皮細胞あるいは線維細胞由来と考えたい。すなわち胎児組織の移植による腫瘍形成を否定するものでももちろんないが組織培養の過程において一層腫瘍性増殖能力を得たとも考えられよう。いわゆる前癌性状態と称する変化の過程における細胞増殖の特徴が培養基における細胞増殖の特徴と生物学的に何等かの相似点を有していることも否定はできなからう。いずれにしてもわれわれの実験は腫瘍発生に関して種々の示唆を与える点多く今後の実験成績を期待したい。

156. 吉田肉腫の経気道的移植

吉田 和 夫 (名大病理)

Transplantation of the Yoshida Sarcoma by Aspiration.

KAZUO YOSHIDA

動物腫瘍の移植に当て経気道的に移植するの實驗はわれわれ教室において曾て大島、張 (1943) が Virus 性腫瘍たる家鶏肉腫をもって實驗し、よく肺臓組織内に移植し得、またその Virus は全身に瀰蔓することを報告したのを初めとし、最近では Von Ferdinand Schmidt (1954) が廿日鼠 S 37 肉腫, Ehrlich 癌腫, Jensen 肉腫, Walker 癌腫等を用いて経気道的注入を行っている。私も腫瘍の気道的感染實驗をここ数年前から行っている。私は本日その中の一部について報告せんとするが、第一として吉田肉腫を経気道的に移植するの實驗についてその實驗の成績を述べようと思う。本肉腫を用いての實驗は未だ試みられた報告がない。

實驗の方法として私は Von Ferdinand Schmidt の行っている方法にならい、吉田肉腫の純培養状態の腹水 0.1c.c. を原液のまま稀釈することなく、白鼠を予め頸部を左手で絞扼して鼻腔上に滴下し、滴下すると同時に絞扼を緩めると、白鼠は大吸気をする。この時に吉田肉腫腹水は完全に吸引されるような方法をとった。かかる方法によって腹水の吸引實驗をおよそ5日~10日の間隔をおいて繰返した。本實驗に使用した白鼠は総数21頭で、その体重は30瓦~90瓦で、雌雄を問わなかった。本實驗の結果意外にも大多数の白鼠に頸部ことに顎下腺の近くに米粒大から蚕豆大に至る種々の大いさの腫瘍の形成を認め、動物は腫瘍による自然死をした。同様實驗21例中15例すなわち71.4%に頸部腫瘍を形成し、この中2例は第1回實驗日よりそれぞれ14日、17日にて撲殺した。撲殺した白鼠にも米粒大の腫瘍を頸部に認めた。自然死ならびに撲殺した白鼠ともに胸水および腹水の溜溜は認めなかった。また自然死例中一例においては肺臓組織内に米粒大の腫瘍を形成していたがこの例においては頸部に腫瘍を認めなかった。頸部に腫瘍を認めなかった他の一例においては肺臓内にも肉眼的に腫瘍の形成がなく、嚥下性肺炎を併発していた。頸部に腫瘍を形成した白鼠の斃死に至るまでの生存日数は別表の通りで平均44.6日であり、また實驗吸引回数は別表の如くで平均4.7回である。

形成された腫瘍を組織学的に検すると、どの例も吉田肉腫細胞のみからなり、この細胞の大いさはほとんど同大で、形態は多少不正で、多数の核分裂像を有す。この腫瘍は顎下腺部および淋巴腺内に増殖し、まゝ腫瘍組織の周辺部に健康組織の一部を遺残した。中心部は多くは壊死する。肺臓においては気管周囲および血管周囲に吉田肉腫細胞が増殖していた。しかしてこ

吉田肉腫の経気道的移植

第1回実験日 及びその体重	性	回数	斃死日及び その体重	生存日数	剖 検 所 見					備 考
					顎 下	肺	肝	腎	脾	
21/7 60 g	♂	3	10/8 110 g	20	卅	—	—	—	—	撲 殺
27/7 60 g	♂	2	10/8 100 g	14	+	—	—	—	—	
27/7 60 g	♂	3	16/8 80 g	25	卅	—	—	—	—	
27/7 60 g	♂	7	15/9 100 g	51	卅	—	—	—	—	
21/8 90 g	♂	5	26/9 100 g	36	卅	—	—	—	—	撲 殺
14/10 90 g	♀	2	31/10 100 g	17	+	—	—	—	—	
27/10 30 g	♂	4	14/11 45 g	19	+	—	—	—	—	
27/10 120 g	♀	5	20/11 130 g	25	卅	—	—	—	—	
27/10 30 g	♀	6	1/12 65 g	36	卅	—	—	—	—	
17/11 55 g	♂	2	4/12 60 g	21	卅	—	—	—	—	
17/11 55 g	♂	3	18/12 80 g	35	卅	—	—	—	—	
17/11 50 g	♀	4	29/12 90 g	46	—	+	—	—	—	
14/10 90 g	♂	9	14/1 100 g	91	—	—	—	—	—	
23/12 100 g	♀	5	2/3 120 g	70	卅	—	—	—	—	
31/1 50 g	♂	3	5/3 60 g	33	卅	—	—	—	—	
22/11 60 g	♂	8	8/3 150 g	107	卅	—	—	—	—	
31/1 50 g	♂	4	24/3 65 g	54	卅	—	—	—	—	
21/8 90 g	♂	19	生 存 中							
21/8 90 g	♂	19	生 存 中							
22/11 65 g	♂	8	生 存 中							
10/8 80 g	♂	21	生 存 中							

れ等の動物で比較的長期間生存した例においては肝臓細胞索間に吉田肉腫細胞を多数に認めたことは注意すべきである。

157. 吉田肉腫の増殖形態について

広野 巖, 横山千里 (名古屋大学医学部病理学教室)

On the Form of Growth of the Yoshida Sarcoma.

IWAO HIRONO, CHISATO YOKOYAMA

白鼠の腹腔内に移植せられた吉田肉腫細胞は液状腫瘍として腹水中に浮遊せる状態で増殖し、同時に大網および後腹膜下脂肪組織中に広く浸潤性に増殖し、移植後9日前後で宿主動物は腫瘍死をとげる。われわれの、移植ならびに種々の実験に用いている白鼠は体重 100g 前後の岐阜産雑系であるが、これまでの用いた限りにおいては移植はほとんど 100%陽性である。腫瘍細胞が腹水中に浮遊した状態で分裂増殖することはすでに報告した生体観察からも明らかであ

るが浸潤性増殖が移植後何時頃からはじまるかを確かめる目的で通常移植量である腫瘍腹水 0.02 c.c. を腹腔内移植し、移植後3日目、4日目、5日目にそれぞれ5匹の白鼠を撲殺した。3日目までは肉眼的にも組織学的にもほとんど腫瘍細胞の浸潤性発育は認められずただ腫瘍細胞は大網および漿膜表面に附着しているに過ぎない。4~5日目には大網に粟粒大結節状の浸潤が肉眼的に認められあるいは大網は挙上して一塊をなした後腹膜下脂肪組織中にも微細な斑点としてはじめて浸潤性発育が認められるに到る。組織学的にも明らかに腫瘍細胞が脾臓あるいは脂肪組織中に浸潤している像が認められる。すなわち腹腔内に移植せられた腫瘍細胞は第一義的に腹水中に浮游しつつ増殖し（液状発育相）、純培養状態に達した後、液状発育を継続する一方上記の浸潤性増殖を積極的に行うことが明らかである。（浸潤性発育相）吉田肉腫の腹腔内移植において宿主の免疫遺伝学的抵抗性により種々の程度の腫瘍の退縮が認められることは吉田、梶原、佐藤らによって報告せられている。種々の制癌剤の投与によって腹水中の腫瘍細胞が急激に減少し、ついには腹腔内における液状発育は全く認められなくなっても硬い結節性の腫瘍が腹腔内に残存し（結節性膨脹性発育相）やがてこの腫瘍も消失して動物は治癒するかあるいは極めて徐々に増大し長い生存日数（22日~92日）の後、ついに死亡する場合がある。われわれはかかる経過をとった17例について検索を行った。このような一旦純培養状態に達した液状発育相がもはや認められなくなり硬結節性腫瘍のみの残存する白鼠9例の腹腔内に新たに吉田肉腫を1回乃至反復移植を行っても液状発育相は再現されなかった。また逆にこのような硬結節性腫瘍を一部剝出して別の新しい白鼠に腹腔内移植を行えば、いずれも液状発育を示した。すなわち腫瘍細胞が液状発育をなす性格を失ったのではなく宿主動物の抗腫瘍性が腫瘍の増殖を抑制するために液状発育をなし得ず辛じて硬結節性腫瘍として残存しているものと考えられる。同様の経過は予め制癌剤をもって処置せる腫瘍腹水を次代に移植せる場合にもしばしば認められる。

浸潤性発育相と結節性膨脹性発育相の肉眼的組織学的所見；——肉眼的に浸潤性腫瘍は表面凹凸不正形~粗大顆粒状で比較的軟く表面、剖面ともに鮮紅色であるが、結節性膨脹性腫瘍は腹腔内に突出せる球形結節状で硬く表面平滑で劇然と被膜によって包まれ表面剖面ともに灰白色である。大きさおよび数は一定しない。組織学的には通常浸潤例では表面は在来の菲薄な漿膜で軽く被われているかあるいは腫瘍細胞が露出性に附着した状態であり、腫瘍組織の壊死は全く認められないか、あるいは軽度でそれは出血を伴っている。腫瘍細胞の大きさも大体そろっており、変性像も少く、正常な有糸分裂も活潑に認められる。炎症性滲出細胞はほとんどない。液状発育相と共存しない結節性腫瘍は厚い結締組織性の被膜によって完全に包まれており、斑紋状に壊死組織が大部分を占め出血像はない。腫瘍細胞の大小不同性が著明で変性に陥った

巨大な細胞もみられ全般に核崩壊像が多く、有糸分裂像は少数認められるに過ぎない。嗜銀繊維の状態は視野によって異り、両者の比較は困難である。以上の如く両者の肉眼的ならびに組織学的所見は極めて判然とした差異を有するのであって、このような形態学的所見から宿主動物の経過、生存日数等が充分に推定される程である。

腹腔内移植においては上述の如く宿主の抵抗力と腫瘍細胞の増殖能との相関によって液状発育、浸潤性発育あるいは結節性膨脹性発育という形態学的に異った相を示すのである。腫瘍細胞の増殖能が宿主の抵抗性にうちかっている間は、液状腫瘍としての本来の液状発育を行い、逆に本来宿主の抵抗力が強いあるいは制癌剤その他によって腫瘍の増殖が抑制せられ宿主の抵抗力が優位をしめるにいたった場合には液状発育はなし得ず限局性の結節性膨脹性腫瘍を形成するにいたるのである。

吉田肉腫の一個細胞移植が可能であることは石橋らによって報告せられているが、一個細胞による移植の可能な事実から腫瘍の治療において一個でも腫瘍細胞が残存すれば、必ず再発するものとは考えられない。今回の観察からみても宿主の抵抗力が優位を占めるまでに残存腫瘍細胞の数を減少せしめることこそ必要であり、数の減少と同時にそれ以上に宿主の抵抗性を減弱せしめるが如きは化学療法としての目的にはむしろ程遠いものであろう。

(文部省科学研究費による)

158. 腹水肝癌、武田肉腫における肥胖細胞と腫瘍細胞との関係

和田義夫, 田村 潤, 富田保和, 山田源信 (国立名古屋病院)

Relation between Mast Cells and Tumor Cells in Ascites Hepatoma and Takeda Sarcoma

YOSHIO WADA, JUN TAMURA YASUKAZU TOMITA,
MOTONOBU YAMADA

われわれは組織肥胖細胞の機能について実験を進めており、昨年の本会において正常ラット腹腔内に吉田肉腫接種を施し肥胖細胞の消長を追究し、腫瘍発育に従い肥胖細胞が漸減して遂には殆んど消失することを認め、また大網特に乳斑を中心とする組織伸展標本を作製し恐らく腹腔内肥胖細胞の供給源と思われる場としての乳斑の態度を観察し、極めて興味ある所見を見出したので詳細に報告した。同時に肥胖細胞顆粒の主要成分である酸性粘液多糖類(コンドロイチン硫酸、ヘパリン等)を肉腫接種と前後して持続投与し、その影響を観察したが特に有意

義な成績が出なかったことを述べた。

今回は腹水肝癌および武田肉腫の場合を前年と同様の方法で追究した。それは昨年武田教授より武田肉腫の場合には腹腔液肥肝細胞は減少消失せずとの御教示を受けたので、昨年われわれの示した事実は吉田肉腫の場合に限る特異的なものか否かを知るために実験を行った結果、以下述べる如き結論に到達したので報告する。

実験方法は昨年と同様に正確を期するために細胞算定には 2000 個観察法を採用した。雑系ラッテに腹水肝癌および武田肉腫を接種した場合の腹腔液肥肝細胞の態度は、吉田肉腫と全く同様の傾向を取るもその減少の程度はやや緩慢である。すなわち吉田肉腫接種時において肥肝細胞は移植前の 5.38% から 24 時間後には 1.21% (以下いずれも平均%) に減少しているのに、腹水肝癌においては 3.68% から、2.36%, 武田肉腫では 4.42% から 2.32% という如く減少度が少く、48 時間後になると腹水肝癌 1.39%, 武田肉腫 1.79% となり吉田肉腫の場合の成績に近づいてくる。72 時間後に吉田肉腫では肥肝細胞 0.05% 以下の率になるのに、腹水肝癌では 0.43% であり、武田肉腫の場合は 88 時間後でも 0.53% も残存しており 120 時間前後に到って初めて 0.05% となり、吉田肉腫に比較し約 30~40 時間遅れていることは腫瘍の相異による生体への影響の差と思われる。生存日数についてみると吉田肉腫接種ラッテの 9~12 日に比して武田肉腫接種の場合は大差なく、腹水肝癌接種ラッテは 15~20 日と長期生存であるが減少度において武田肉腫と大差は見られない。腹腔液検査と同時にラッテ大網伸展標本を時間を追って作製し観察を行い、その中でも肥肝細胞の多い乳斑を中心に検索した。吉田肉腫接種ラッテと同傾向は認められるも肥肝細胞の乳斑よりの減少時間は腹腔液の場合と同様に時間的に遅れているが、70~80 時間後には大部分消失する。興味ある所見として、移植後 24 時間から 70 時間頃に乳斑より他の乳斑への連絡路と思われる流れを認め、それに組織球と同時に多数の肥肝細胞が移動していく事実を動的に観察した。また腫瘍細胞の大網限への浸潤に対し乳斑より組織球が動員されていくが、それにつれて肥肝細胞も動員されている像を認める。しかして接種後 70~80 時間では大網における腫瘍細胞の浸潤高度となり、乳斑より漸次肥肝細胞消失する時間においてもなお乳斑の周囲に組織球の群集するのをしばしば見るが、その箇所に可成り多数の肥肝細胞の存在するを認む。この時期には血管周囲に多数存在した肥肝細胞も非常に減少している。

以上の如き所見より肥肝細胞は生体に加えられた侵襲に対し、主として大網乳斑より組織球と共に動員された生体防禦に何等かの役割を演ずるものと思う。今後さらに肥肝細胞の生成機転、生成場所および游出機転の解明に努力したい。

159. 臼淵肉腫の皮下移植成績

荒川 巖・小杉七朗 (弘前大学医学部病理学教室)

Studies on the Subcutaneous Transplantation of the Usubuchi Sarcoma.

IWAO ARAKAWA, SHICHIRO KOSUGI

I) 臼淵肉腫の原発の紡錘形細胞肉腫を雑系白鼠の皮下組織に累代移植を反復して 10 代、1 年半におよんだのである、最後の例が自然治癒をとげて累代不可能になった。この成績をみると、使用鼠 33 匹、自然治癒 14 匹、事故死 5 匹で腫瘍死は 14 匹である。使用鼠の体重は移植率との間に大きな関係は認め難かった。移植の手技すなわち最もよい腫瘍組織を移植できたか否かがその成績を左右した如くである。腫瘍死例の死亡までの日数は 21 日より 261 日におよんで大きく変動し、30 日～60 日の間に死亡したものが多い。一般に鶏卵大の硬い腫瘍を形成し、転移は全くみられなかった。組織学的には全例が定型的紡錘形細胞肉腫であって、この 1 年半の累代における性格の変化は全く認められなかった。この成績は臼淵腫の腹腔内累代移植においては累代の進むにつれて腫瘍細胞の性格が変化して、当初の紡錘形細胞肉腫の位置から細網肉腫の位置へと変化したことと対照してみると極めて興味深いことであって、われわれは紡錘形細胞肉腫は本来の皮下結合組織にある線維細胞に相当する腫瘍であるためにそのままの形で累代されているに反して、腹腔内においては正常に存在する細胞は肉食細胞（組織球または単球）であるために、これに相当する腫瘍細胞である細網肉腫の位置へと変換し易いものであらうと考えている。

II) 臼淵肉腫を腹水肉腫の形で累代していたものを累代の各時期においてその腹水腫瘍を雑系白鼠の皮下組織および関節部に移植した。第 I 期臼淵肉腫（紡錘形細胞肉腫型）の腹水肉腫を皮下および関節部に移植したものは 10 例であって、その中腫瘍死は 8 例で 33～77 日で局所に一般に鶏卵大の腫瘍を形成して死亡した。転移は全くみられず、組織学的には全例が定型的紡錘形細胞肉腫であった。第 II 期（移行型）および第 III 期臼淵肉腫（細網肉腫型）の腹水肉腫を皮下および関節部に移植したものは 17 例であって、その中腫瘍死例は 12 例で局所に鶏卵大より鶏卵大の腫瘍を形成し、関節部に移植した 1 例では肺に多数の粟粒大の結節を形成したが、その他のものでは 3 例において局所の腋窩淋巴節に転移を認めたのみであった。死亡までの日数は 21～56 日であった。組織学的には第 II 期より第 III 期のはじめにかけては細網肉腫と紡錘形細胞肉腫の中間型であって、その後はすべて定型的細網肉腫の所見を示した。この第 II 期および第 III 期において 5 例の自然治癒例を認めたのであるが、これは移植白鼠とし体重

の多いものすなわち 120~200 g のものを故意に使用した場合であって、90 g のものを使用し
たときは全例が死亡している。

■) 原発以来の皮下累代の際は体重がその移植成績に大きな影響を示さなかったのであるが、
腹水系のものを皮下組織に移植するときには体重の大きいものはその移植に対してかなり著明
の抵抗を示すようにみえる。このことは組織移植の場合は比較的大量の腫瘍細胞が一局所に移
植されるので、その後の増殖は比較的容易であり、むしろ腫瘍組織の良否、移植の手技が大き
く影響するに反して、腹水腫瘍の移植の際は生理的食塩水に稀釈してかなり広範に拡散された
状態に移植されるために個体の抵抗力が大きく現われてくるために、体重の多い動物ではしば
しば移植陰性となるのではなからうかと考えている。 (文部省科学研究費による)

160. 腫瘍の肺臓転移に関する実験的研究補遺

(エールリッヒ腹水癌による実験)

坪井香容子, 鈴木定雄 (名古屋市立大学医学部病理学教室)

Experimental Study on the Formation of Lung Metastasis in Ascites Cancer of Mice

KAYOKO TSUBOI, SADA O SUZUKI

腫瘍の肺臓転移に関する研究の一環として廿日鼠エールリッヒ腹水癌の腹水および皮下移植
による皮下腫瘍結節の Emulsion を廿日鼠に各種方法により注入して肺臓内に移行した腫瘍
細胞の運命および転移機構等につき検索した。

1. 腹水の尾静脈内注入例——生理的食塩水で約 2 倍に稀釈した廿日鼠エールリッヒ腹水癌
腹水 (腹腔内移植後約 1 週間を経過) 0.2cc を尾静脈に注射し、注射後 24 時間より 30 日に
至るまでの廿日鼠の肺臓を検索した。注射後の時間的経過と腫瘍増殖経過とは必ずしも一致し
なかったが、約 25 % の例の肺臓に腫瘍細胞の増殖像を証明し、多くは毛細管内に栓塞介在し
さらに毛細管壁を破壊して肺胞内に増殖する像もしばしば見られ、毛細管内で退行過程にある
腫瘍細胞を見ることは比較的まれであった。したがって毛細管にまで到達した腫瘍細胞の崩壊
消失も否定は出来ないが、あるものはそのまま毛細管を通過し、またあるものは相当の期間毛
細管内にそのままの状態で生存をつづけることも充分認め得られよう。しかし時期に応じて
毛細管内で増殖し毛細管壁を破壊して肺胞内に侵入増殖し遂には大きな腫瘍結節を形成して肺
臓に広範な血行性転移を形成するものと考えられる。この実験群では動脈枝腔内には栓塞性、
あるいは壁立性の腫瘍細胞は見られなかった

予め腹腔内に腹水瘤を形成せしめた廿日鼠に同様な実験を行ったが、やはり毛細管内にしばしば腫瘍細胞の栓塞介在を見るが肺胞内侵入増殖像は前者に比して少く、腫瘍結節形成にまで至るものはさらに少い傾向にあった。すなわち一面的には何らかの腫瘍免疫現象が関係するものとも考えられよう。

また腹水の尾静脈内注入を1週間隔で3回行ったが、この場合には1回注入例に比して極めて高率に、すなわち殆ど全例の肺臓に腫瘍結節を形成し得た。頻回の注入が肺毛細管に達する腫瘍細胞の数を多からしめるのは当然であらうが、一方また、腫瘍細胞の侵入による毛細管の何らかの障害が再注入された腫瘍細胞の増殖に好都合な素地を形成するか、あるいはまた毛細管内に停滞している腫瘍細胞が再注入により強い増殖性を獲得するとも考えられよう。何らかの感作乃至免疫現象をも否定はできない。

2. 皮下腫瘍結節の Emulsion の尾静脈注入例——腹水瘤腹水の廿日鼠の背部皮下移植による腫瘍結節組織を細砕し約5倍量の生理的食塩水で Emulsion を作りその 0.5cc を廿日鼠の尾静脈に注射し、注射後2日より17日に至るまでの肺臓を検索した。毛細管内腫瘍細胞栓塞介在も見られるが、腫瘍細胞は主として肺動脈枝に栓塞介在し腫瘍細胞の変性崩壊、つづいてその器質化をきたし閉塞性動脈内膜炎の像を認め得た。しかして腹水注入例では動脈周囲に多数の腫瘍細胞の浸潤を認め、腫瘍細胞が周囲から筋層を破壊して侵入し筋層と内弾力板との間に浸潤する像も認められたがその場合当該動脈内膜には特に著変を認めなかった。すなわちいわゆる癌性閉塞性動脈内膜炎の発生には腫瘍細胞の動脈内栓塞が重要な要約であると考えられる。また血管壁の障害部には壁立性の腫瘍細胞附着の可能性を推定せしめる像にも接した。またわれわれの少数の観察では動脈内に栓塞介在した腫瘍細胞の旺盛な増殖像は見られなかった。いずれにしても腹水の尾静脈注入例の所見と考え合せ、腫瘍細胞の血液内における存在の様相の腫瘍転移乃至増殖機構に対する役割は重要であらう。

3. 腹水の鼻腔内点滴例——腹水瘤腹水 0.5 cc をエーテルで麻酔した廿日鼠の鼻腔内に点滴し、直後から50日に至るまでの肺臓を検索した。極く少数例の肺臓内に腫瘍結節の形成が見られた。腫瘍結節は主として肺胞道部に存し気管支周囲、動脈周囲にも浸潤しているが気管支腔内から粘膜を破壊して気管支周囲に侵入増殖する像は認めなかった。気管支粘膜面に腫瘍細胞の附着をまれに見るが、かかる腫瘍細胞には特に増殖像を認めずむしろ退行過程にあった。すなわち気道性にもたらされた腫瘍細胞の大部分は気管支腔内で変性崩壊消失し、まれに肺胞道および肺胞に達したもののみがその壁に附着して増殖し得ると考えられる。しかしてこの増殖は気管支乃至血管周囲に向ってしばしば肺胞内に浸潤する像は極めてまれであった。

以上の各種実験例における所見から肺臓内転移形成は最もしばしば肺胞壁毛細管内栓塞腫瘍

細胞の増殖によるとも考えられ、肺動脈枝内に栓塞した腫瘍細胞群は極めてしばしば退行崩壊し増殖性肺動脈内膜炎の原因となると考えられる。しかして特に原発性肺癌等で問題となる経気道性肺内転移も否定できないがしばしばとは考えられない。しかして経気道性に侵入した腫瘍細胞の増殖は肺泡道以下において可能で、しかもその浸潤は肺胞内よりもむしろしばしば気管支周囲に浸潤傾向を本実験例において認めた。

161. Brown-Pearce 系家兎癌における胃粘膜の変化 について。殊に転移形成について

菅原保二 (岡大津田外科)

Studies on the Pathological Findings in Gastric Mucous Membrane of the Brown Pearce Carcinoma Rabbit. Especially on its Metastasis.

YASUJI SUGAHARA

可移植性腫瘍の動物実験上悪性腫瘍の胃における変化については古く 蓼沼氏の家鶏肉腫、友沢氏の家兎肉腫の胃転移に関する研究が発表されているが、私は癌腫が胃粘膜に如何なる影響をおよぼすか実験的研究のため可移植性 Brown-Pearce 系家兎癌の臍丸内同種移植実験を行い、胃における変化について検索した。

被移植家兎は癌移植後 12 日乃至 20 日にして、臍丸腫瘍の増大とともに元氣衰え、食欲減退してきて移植後 12 乃至 45 日までのものを撲殺し剖検した。

胃における癌転移は移植後最短 14 日にして認められ、それより長期のもの全例に転移形成を見、胃以外の臓器における転移は肺に最も多く、肝、腎の順で、早期に転移形成をする肺とはほぼ同程度に胃に見られた。また肝、腎におけるより著明である。また脾、胃以外の消化管粘膜には肉眼的に全く転移を認めず。

転移形成の發生部位は胃底部に最も多く、次いで噴門腺部、胃体部大彎側であり、幽門腺部小彎では殆んど転移を認めず。

転移の形態は一般に円形または不正円形にして、大いさ是指頭大乃至粟粒大で、周囲粘膜との境界は比較的明瞭、また粘膜面に限られ筋層におよんでいない。大なるものは辺縁隆起し堤防状をなし、中心に黒褐色の凝血を附着している。粟粒大の小さい灰白色点状のものは、概して播種性で表面平滑にして粘膜面より隆起していない。

転移竈の組織学的所見は潰瘍辺縁部における粘膜上皮、腺上皮はその配列乱れ、粘膜間質に

円形細胞浸潤を認める。一部には楔状をなし明に梗塞性出血を伴うものがあり、また粘膜中層に癌組織の転移増殖するものがある。またあるものにおいては癌細胞を認めずに粘膜の一部欠損と水腫を見る。粟粒大のものでは粘膜上皮に壊死を見ず、癌細胞は粘膜上皮の上縁に僅に附着し、その上縁に沿って浅在性に横に増殖しているが、周囲粘膜の変化は少い。

こらら2種類の転移様式については、大島教授も肉腫の血行性転移形式として2型乃至3型に分けているが、本実験に際しても同様に、同一胃では同一の転移形態を示す場合が多い。

次に転移嚢外の胃粘膜の変化として粘膜は厚く粘液によって覆われ、移植後日数の経過とともに胃粘膜皺襞の減少、萎縮、また痙攣性変化を認め、殊に胃粘膜に転移形成後は急速に病変も著るしくなる。胃粘膜は概してカタルおよび組織萎縮状のもの多く、幽門部、十二指腸部に強く見られる。かかる萎縮性病変は移植癌の発育による全身的栄養不良に基因するものとするには、余りに体重の減少などは少く、恐らく癌腫毒の結果と考える。

以上の如く胃粘膜における癌転移の部位的関係は家兎肉腫のそれとほぼ一致するが、家兎肉腫では主として粘膜下組織に転移増殖し、潰瘍性変化を惹起せしめ、また家鶏肉腫では胃の中間層、あるいは漿膜のみに発生するが、この癌家兎では粘膜上皮殊にその表層に転移形成が見られる。

次に転移部の限局性を知る目的にて、家兎の胸部大動脈より造影剤（四三酸化鉛を亜麻仁油でねり、エーテルで溶解したもの）を注入して、胃および周囲臓器を一塊として取り出し、軟レ線を用いて胃壁動脈の分布状態を撮影した。胃底部および胃体部の大彎に近き部分には口径の大なる左胃動脈が分布し、その分枝間における吻合は極めて多い以外には特別なる所見は得られず、恐らく囊状の胃底部に長く食物が停滞し機械的刺激に加うるに血管の狭窄、血流等によって癌血行性転移に好都合となるものと考える。

次に家兎癌抽出液 0.1~0.2c.c. (5倍溶液) を体重 15g 前後のマウスに毎日1回4日乃至20日間注射して、頻回注射の10日以上ものにおいては粘膜上皮細胞および粘膜固有層の腺細胞は配列不規則にして核染色不良、核濃縮、胞体崩壊状となり、粘膜上皮の剝離をきたし、粘膜下組織、筋層には円形細胞の浸潤が見られる。この原因として癌腫毒の直接作用あるいは毒素の排泄に当り胃粘膜上皮が障害されて生じたものと考える。

(文部省科学研究費による)

162. 犬の臨床上所謂伝染性の外陰部肉腫について (其三)
腫瘍の液状伝染と分泌液内肉腫細胞の染色体について

渡辺文友, 穂坂豊次, 東ミドリ

(長崎大学医学部家畜医学研究所)

Study of the Clinically So-called Infectious Venereal Sarcoma of
Dogs. (3rd Report). Chromosomes of Free Sarcoma
Cell in the Secretion of Venereal Sarcoma
of Dogs and Fluid Infection Among
Dogs by Free Tumor Cells.

FUMITOMO WATANABE, TOYOJI HOSAKA, MIDORI AZUMA

臨床上いわゆる伝染性といわれる犬外陰部肉腫の組織所見, 並びに外陰部肉腫潰瘍表面の分泌液内細胞所見については, 第一報, 第二報に発表したが, 犬の外陰部肉腫の潰瘍表面よりの分泌液内に極めて多数の円形の肉腫細胞が遊離して存在しかつ, 染色体を作り増殖している状態は腹水肉腫の如き液状腫瘍と見なし得る。この外陰部肉腫が雌雄両性の犬に発見でき, しかも臨床上いわゆる伝染性であり, その病原体と見なすべき細菌, スピロヘータ, ヴィールス等が現在証明されていないことは, この外陰部肉腫が液状腫瘍の形をとって瘰癧性かつ, 持続的な犬の交尾によって障害された性器粘膜下に腫瘍細胞が自然移植され, そこに腫瘍が増殖発生するものと考えられ, すなわち液状腫瘍による伝染の成立が考慮される。雌外陰部肉腫の1例につきかかる分泌液内の細胞の状況, 特に細胞分裂の状態と染色体について観察を行った。

犬外陰部肉腫内の分泌液内自由細胞の形態: 細胞の核は各例において円形で細胞質の中心にあるが, 時に偏在することがある。色質に乏しく, 小さい円形の核小体1個を有し, まれに2個を持つ。細胞質は比較的豊富で時に突起状をなし, 塩基性に染まり, ギムザ染色では顆粒を認めない。本遊離肉腫組織の細胞と全く同じ性状である。かかる細胞が分泌液内に殆ど純培養状に存在することがあるが, 通常相当数の多形核白血球, および少数の小型淋巴球をまじえ, 桿菌, あるいは双球菌も見られる。潰瘍表面から分泌液内に長い繊維を伴って組織の肉腫細胞が脱落するが如き所見が認められた。

ダーリア押しつぶし染色法: ガラス管の細いピペットで腫瘍細胞を含む液を吸引し, その一滴をスライドガラスの上にのせ, それに大体同量のアセティックダーリアの液を落しカバーガラスをかけ 2~3 分放置し, その後強く上から押しつぶして余分のダーリア液を排除し, パルサム・パラフィンで封じる。

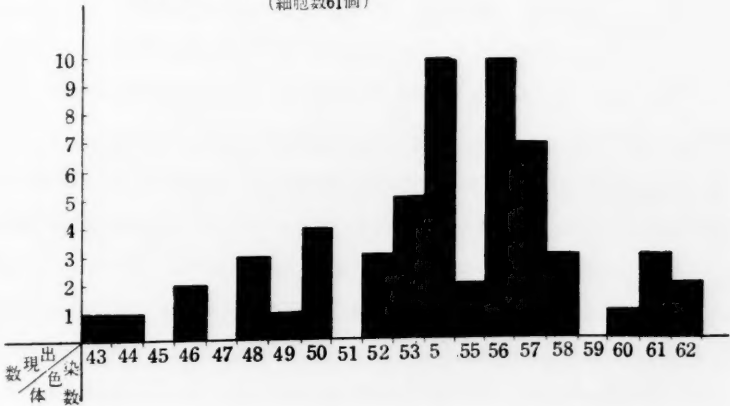
ダーリア押しつぶし標本における一般的所見： 少数の白血球をまじえているが殆ど純培養に近く極めて多数の肉腫細胞を認める。肉腫細胞の大きさは大体一様で核は中心にあるもの、偏在するもの等がありその大きさは大体一様で大部分が円形、類円形、やや偏在するものは橢円形をとり、中心に大きな仁1個を有するものが多い。細胞質は比較的豊富であって円形、あるいは両側または一方に三角形、舌状、突起状に出ているものが認められ、変性した細胞は核が小さく淡染し、細胞質が5~10倍以上に達するものもしばしばある。小型と大型の細胞との間にかかなりの大きさの相異があって核も $1/2 \sim 1/3$ 位の大きさのものもまれに存在する。小型の核は一般に濃染し、圧迫のために全く紡錘形となった核も 2~3 ある。また非常に小さく濃染した円形、橢円形、腎形、三角形の細胞が見られるが、これは甚だ少く、かかる細胞が単球、リンパ球、あるいは内皮細胞か鑑別が困難である。分裂直後の細胞は核膜がなく染色体が塊状をなし、普通の肉腫細胞の半分以下の大きさで、これが対をなして存在する。中型紡錘状細胞で両側に長く突起状に細胞質が出て核小体は認められなく繊維芽細胞を思わせるものもある。ま

1. 細胞分裂頻度 (分裂総数 1012 個)

	分 裂 数	分裂頻度 (%)		分 裂 数	分裂頻度 (%)
前 期	251	24.8	異常分裂	多 極 分 裂 4	1.8
中 期	620	61.3		2 核 分 裂 1	
後 期	41	4.1		2 核分裂直後 ブリッジ } 1	
終 期	33	3.3		染色体散乱 6	
分裂直後	67	6.6		染色体粘着 6	

2. 染色体数の変異 (細胞数 61 個)

2. 染色体数の変異 (細胞数61個)



れに二核細胞も認められた。

ダーリア押しつぶし法による分泌液内自由細胞の計測：正常休止核細胞を大，中，小の三群にわけて計測した。大型細胞の大きさ；大体 $11.6 \times 11.6 \sim 19.7 \times 17.4$ (ミクロン) (以下ミクロン省略) 核の大きさは， $8.7 \times 7.5 \sim 10.4 \times 8.7$ ，中型細胞； $9.3 \times 8.7 \sim 11.0 \times 9.9$ ，核， $5.2 \times 5.2 \sim 7.0 \times 6.4$ ，小型細胞； $7.0 \times 7.0 \sim 8.1 \times 7.2$ ，核 $5.2 \times 4.6 \sim 5.8 \times 5.8$ ，仁の大きさは大，中，小大体共通で 1.7×1.7 小型細胞よりはるかに小さい淋巴球様の細胞の大きさは $4.6 \times 4.1 \sim 7.0 \times 7.0$ ，核， $3.5 \times 2.9 \sim 4.6 \times 4.1$ 分裂中期の細胞の大きさ； $11.6 \times 10.4 \sim 16.2 \times 15.1$ 次に分裂前期にある細胞の大きさ； $10.4 \times 9.9 \sim 13.3 \times 12.2$ ，核， $8.1 \times 5.8 \sim 9.3 \times 8.1$ 分裂直後(細胞は完全に二つに分れて対をなしているが核の構造が正常休止核復帰に至らず核膜のまだできていないもの)の細胞の大きさは $\begin{pmatrix} 8.1 \times 8.1 \\ 8.1 \times 7.5 \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} 11.6 \times 10.4 \\ 11.0 \times 10.4 \end{pmatrix}$ ，核， $\begin{pmatrix} 4.1 \times 4.1 \\ 4.1 \times 4.1 \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} 6.4 \times 3.5 \\ 5.8 \times 4.1 \end{pmatrix}$ であった。

細胞分裂所見：分裂各期(前期，中期，後期，終期)にある分裂像が見られ特に中期のものが多い。また二核分裂，多極分裂，染色体散乱，染色体の粘着等も見られた。染色体の形は短くて一般に太い。核板の中心にある染色体が粘着した如き分裂像がしばしば見られる。染色体の広がりは一様に不充分で核板は小さい。分泌液内自由肉腫細胞の染色体数：総計 61 個の細胞の染色体数について調べた所，染色体数の変異は 43~62 を示した。そのうち 54 と 56 の数のものが最も多いので 54 または 56 あるいはこの数に近い数をもつ細胞がこの外陰部肉腫の種族細胞であろうことが想像される。

(文部省科学研究費による)

163. 可移植性家鶏肉腫について

増山忠俊，後藤寿作，太田秀夫 (愛知県衛生研究所)

Observation of a Transplantable Fowl Sarcoma

TADATOSHI MASUYAMA, JUSAKU GOTO, HIDEO OTA

1910 年藤浪，P. Raus 氏らに始まる家鶏肉腫の研究は大島教室の広汎な研究によりほとんど究理に達したかの感があり，近くは岸，千葉氏らがある。

われわれも昭和 29 年 3 月 15 日所飼育中の一家鶏(白色レグホン)に偶然新種を発見し現在移植第 11 世代に達したので今日までに得た所見を供覧した。

1. 剖検。解体に際し左肩胛骨部ほとんど全経過に亘り $6\text{cm} \times 3\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ の半紡錘状扁平の腫瘍を発見した。硬度比較的軟，剖面灰白半透明，多少粘稠性に胸壁筋組織内へ滲透性に増殖し胸腔内面に達す。転移。左肺 2 倍大全容灰白半透明白豆大以下の結節により占居せら

れ割面粘稠性強し、かつ一部後面は壊死高度しかも胸壁肋膜と固く癒着のため摘出に際し容易に崩壊し壁内面は腫瘍残骸組織のため不潔となる。右肺。癒着なく大き1倍半大、所見左と同様、心臓。外面所々淡黄小豆大以下の小斑点数個散在、左房蚕豆大腫瘍感あり右室壁の一部に僅かに抵抗を感じず、左室壁強度に肥厚し灰白色半透明小豆大1個および室中隔1個、心尖部に近く2個さらに前記左房膨隆部は白豆大結節を形成する外内膜の一部に出血斑あり。肝臓。大き僅かに小にて貧血性中葉の上下に米粒大および白豆大の表面に提隆せる黒褐色結節（血腫後述）ありまた辺縁部に小豆大灰白色半透明の結節ありその切面は実質性。脾、腎、膵、胃腸その他に肉眼的に結節その他の変化は認められない。

2. 組織学的所見。原発部の比較的新鮮な所は細胞成分に富み繊維芽細胞が束状にあるいは縦横に相錯走している。しかし他の部分には腫瘍細胞の配列鬆粗になるとともに粘液産生著明となりその高度な部分は胞窩状をなす。同時に粘液を充満した円形細胞が出現するがこれらはほとんど壊死に傾くまた或部ではこの細胞が著しく巨大となり印鑑状を呈し多数集合する。転移瘤の組織所見も各部とも原発瘤とほぼ同様にて意外に微小結節も粘液化は著明でありかかるものは胞窩状である。ただ肺は概して実質性に、肝は胞窩状結節多く心は浸潤性である。

3. 移植実験、移植はスチックおよび乳剤として両側胸壁皮下に行った外、直接患部に貯溜した粘液を吸引接種したものもある。使用家鶏は生後1年前後の白レグおよびコーチンの雑種にて以下の如き結果を得た。イ) 10世代までの移植総数計23羽、全部腫瘍死故移植率100%である。ロ) 生存日数最短13日最長103日平均40日弱であるが13日死亡は他の疾病を併発したので例外である。ハ) 乳剤あるいは粘液の皮下移植は主として筋膜等を伝って増殖ししかも粘液産生が著しいため下方へ蔓延の傾向があり胸壁から脚の内外面に拡がり内面は股関節に波及する。この際所々に小結節を形成するがそれのない例もある。また筋肉内等に移植された時は主に結節状膨脹性に増殖し中心部は壊死遊離するため壊死組織片および粘液を充満した一大空洞化する。ニ) 移植総数31全例肺転移があった外腎3例および頸部から食道周囲を伝い腺胃の周囲または縦隔竇から心外膜にまで拡がった例が4あった。組織学的には肝および脾（少数）にも転移を見た。ホ) 腹腔内移植2回4例中3例は主として播種性に増殖し1例のみ筋胃の周囲に手拳大結節を形成したが恐らくは漿膜下に接種されたためであろう。ヘ) 第2世代移植と同一材料を乳剤として、ガーゼに浸しデシケーター内で乾燥1カ月後2羽4カ所皮下に挿入したがいずれも陰性に終わった。ト) 2回に亘り7代23号からの採取材料を滅菌蒸溜水にて4~5倍に稀釈し、サイト東洋濾紙 No. 85 を用い濾過後濾液2ccを100日雛の一侧皮下に接種、対照として非濾過材料4~5倍稀釈を他側に接種した結果対照は2回とも陽性であったが試験側は陰性であった。なお凍結乾燥その他については実験継続中

チ) 移植 33 例中 7 例肝に高度の壊死と大小の血腫形成が認められた。この変化が何によっておこるか追究中であるが小は米粒大内外から大はクルミ大の血腫が形成され時にこれが破壊して腹腔内出血にて斃死した例があった。組織的には肝の壊死竈に血行障碍も手伝って血腫が結成されるものの如くなるも腫瘍との因果関係も無視されぬであろう。

4. 結論： 本腫瘍は現在濾過性を証明されていないが今後の研究により確定的になれば従来の濾過性腫瘍との比較研究上貴重な資料と考える。

164. 可移植性雑系鸚哥肉腫について

馬場 恒 男

A Transplantable Fibrosarcoma in Hybrid Parrakeet.

TSUNEO BABA

(Cancer Institute)

Since the successful acellular transplantation of the chicken sarcoma by P. Rous (1911) and A. Fujinami (1911), the transplantable avian tumors have offered many interesting data in the field of cancer pathology. In spite of great popularity of macaws (*Melopsittacus undulatus*) as cage birds, a malignant neoplasma occurring in them appears to be rather infrequent. Six carcinomas and three sarcomas have been reported in the literature (Fox, 1923). Only pathohistological classification of them is available. No attempt of transplantation has been stated.

The present report is concerned with a strain of spindle-cell fibrosarcoma incidentally found by Prof. Koji Muto in one of his pet macaws. Serial transplantation was successful and acellular transplantation was attempted by the author during 1954.

The original tumor: A thumb-tip sized soft rounded mass was incidentally found in a yellow hybrid macaw. This was excised and small portions of the tissue were implanted in two hybrid, yellow & green, macaws. The initial host died 2 weeks later with locally recurrent tumor.

Serial transplantation: Serial transplantation was successful in high percentage (6/7) to the fourth generation. Average survival of the birds was 40-50 days after implantation to the subcutaneous tissue of the thigh, as seen in the diagram.

Histology: The grey-white, soft elastic tumor consisted of homogeneously proliferated spindle cells with scanty interstitium. Necrosis occurred infrequently. Mitotic figures were abundant. Metastasis occurred only once in the 3rd genera-

tion with infiltration of the peripancreatic tissues.

Acellular transplantation:

1) **Freezing & drying:** Tumor tissue (2 g) from the 2nd generation transplant was homogenized in 5 ml saline, divided into 5 amples, frozen-dried at 0°C, and kept in an ice-box.

Distilled water suspension of one ample after 15 days in dried state was injected to a hybrid macaw. Tumor failed to appear till the 40th day. Result of second inoculation of the same material was also negative. The bird died 40 days thereafter and showed no sign of tumor at autopsy.

Two other macaws were inoculated with the same material after a preservation period of 55 days. One died of pneumonia on the 2nd day, and the other survived 120 days without tumor.

2) **Preservation in 50% glycerol:** After 15 days preservation of 1.5 g of the 2nd generation tumor tissue in 10 ml of 50% glycerol at 0°C, a macaw received subcutaneous inoculation of the material. The tumor again failed to appear within 40 days. The same bird was then inoculated with the frozen-dried material. It survived over one year without sign of neoplasm.

3) **Filtration:** 3.0 g of fresh tumor tissue of the fourth generation was emulsified in 5 ml Hartley's bouillon and filtered through asbestos sterilising film (No. 85, Toyo). Two macaws received inoculation of 2 ml of the filtrate each. Tumor has been negative for 10 months.

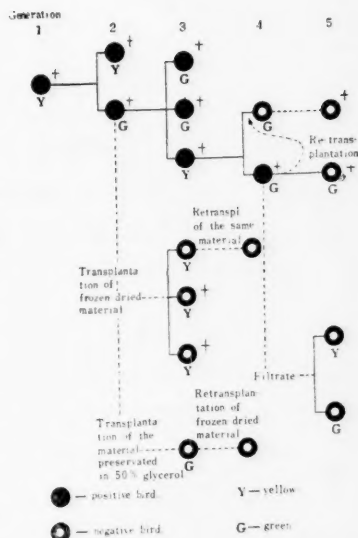
4) **Traumatization:** In view of metastatic appearance of chicken sarcoma at the site of traumatic lesion, the skin of a 2nd generation macaw was injured with transplanting needles. No tumor appeared at the traumatized sites.

Preservation of the material: The frozen-dried material has been conserved at the low temperature in ice-box.

The tumor material was rendered available for study by courtesy of Dr. Koji Muto, Prof. of Pathology, Tokyo Medical & Dental College.

REFERENCES

- 1) Rous, P.: J. Exper. Med. 12 : 696, (1911).
- 2) Fujinami, A.: Trans. Soc. Path. Jap. 1 : 336, (1911).
- 3) Fox, H. "Disease in captive wild mammals and birds". Philadelphia, (1923)
- 4) Oshima, F.: Trans. Soc. Path. Jap. 40 : 13, (1951).



X 統 計 Statistics

165. 北海道における癌集団検診 (第1報)

小林治人, 岩永俊一郎, 小阪 享 (北海道衛生部)

Mass Screening of Cancer in Hokkaido (First Report)

HARUTO KOBAYASHI, SHUNICHIRO IWANAKA, TOORU KOSAKA

目的: 「癌」予防対策上, 近年著しく高率となった「癌」死亡を減少せしめるには, 潜在「癌」患者を早期にしかも積極的に発見することが必要である。その具体的方法の一つとして, 結核対策における類似の構想による集団検診の実施が望ましい。これには未だルーチンの検診方法が確立されていない難点があるので, われわれは地方住民に対する啓蒙運動を兼ねて検診方法を探究・確立を計り, いささかでも「癌」患者の早期発見に寄与せんとして, 集団検診の実施を試みた。

方法: スクリーニングの方法としては, MCR. Pyramidon 法による尿潜血反応, 6×6 版によるX線間接撮影, Papanicolaou 検査を採り, 検診対象は胃癌・子宮癌・乳癌の3つとし, 40 才以上の男・女で一定の自覚症状のある者延べ 564 名に実施した。

成績: 総合判定の結果, 胃癌を対象にした受診者 435 名中 82 名, 子宮癌を対象にした受診者 108 名中 18 名, 乳癌受診者 17 名中 6 名, その他の部位の受診者 4 名中 1 名の要精密検診者を選び出した。これら 107 名について精密検診を実施した結果は, 胃癌 10 名, (2.3%), 疑胃癌 4 名, 子宮癌 1 名 (0.9%), 疑子宮癌 2 名の「癌」および「疑癌」患者を発見することができた。「癌」の検出率は 1.9% という高率である。なお本検診の副産物として胃潰瘍 30 名, 十二指腸潰瘍 18 名, 慢性胃炎 4 名, 胃下垂 6 名および子宮筋腫 1 名を発見している。

考按: 検出された「癌」患者はいずれも手術可能な例で, 手術不能で全く手遅れの症例がなかったことは, 検出率の高率であったことともに本検診が一応の目的を果たしたことを意味し, 「癌」予防対策上, 集団検診の実施は潜在「癌」患者の検出に有効な方法であると信ずる。しかし乍ら真の「早期癌」に対して前記のスクリーニングの方法がどこまで偉力を発揮し得るかは将来の検討に俟たねばならない。なお, 今回われわれが採った検診方法の中, 胃癌の検出にはX線間接撮影が最も信頼できる方法であり, (適中率は 85.7%) MCR も適中率は余り高くなかったが(47.0%), 陽性者の中, 3 例は他の検診方法では全く所見がなかったところから, スクリーニングの方法としては用うる価値があると考えられる。

166. 奈良県の癌について (第5報)

奈良県在住者の最近5カ年間の Biopsy の統計的観察

佐藤寿昌, 青木秀夫, 板野龍光, 市場邦通, 伊東信行

(奈良県立医科大学病理学教室)

On Human Cancer in Nara Prefecture (5th Report).
Statistic Observation on Biopsy Cases in Nara Prefecture,
from 1950 to 1954.

HISAMASA SATO, HIDEO AOKI, TATSUMITSU ITANO
KUNIMICHI ICHIBA, NOBUYUKI ITO.

奈良県の癌死亡者数については病理解剖の裏づけがない。われわれは癌死亡者数をより正確に把握するため昭和25年より29年までの最近5カ年間に当教室が行った Biopsy の内、本県在住者の材料について統計的観察を行った。

これら材料は総て本学附属病院を始め県内所在の病院、開業医より送られたものである。症

第1表 全症例の組織学的分類

	分 類		症 例 数	%
腫 瘍	第Ⅰ郡	良 性	103	8.1
		悪 性	451	35.3
	第Ⅱ郡	良 性	47	3.6
		悪 性	36	2.8
	第Ⅲ郡		21	17.0
	第Ⅳ郡		5	0.4
炎 症	第Ⅴ郡		18	1.4
	小 計		681	53.4
特 異 性	特 異 性		91	7.1
	非 特 異 性		251	19.7
	小 計		341	26.8
そ の 他	瘻		92	7.2
	そ の 他		161	12.7
	小 計		235	19.8
総 計			1276	100.0

(註) 第Ⅰ郡; 上皮組織より発生する腫瘍
第Ⅱ郡; 非造血性間葉組織より発生する腫瘍
第Ⅲ郡; 造血組織より発生する腫瘍
第Ⅳ郡; 神経組織より発生する腫瘍
第Ⅴ郡; 各種組織より発生する特別な腫瘍

例数は 1276 例でその内訳は第 1 表に示す。これによれば腫瘍は 681 例, 53.4 % でその内癌は 451 例で全腫瘍の 66.2%, 全症例の 35.3%に相当する。表の中でその他というのは正常

第2表 癌の臓器別, 男女別頻度

臓器名	例数			
	男	女	計	%
胃	133	42	175	38.8
子宮	—	56	56	12.4
乳房	0	33	33	7.3
皮膚	15	13	28	6.2
喉頭	22	5	27	5.8
直腸	11	10	21	4.7
上顎	15	5	20	4.4
淋巴腺	10	4	14	3.1
舌	5	5	10	2.2
腸 (直腸を除く)	6	3	9	2.0
腹膜大網	5	3	8	1.8
陰茎	9	—	9	2.0
肝 (胆管を含む)	5	1	6	1.3
その他	22	13	35	7.8
	258	196	451	100.0

第3表 各癌の年齢的観察

臓器名	性	例数	合計	平均年齢	最低年齢	最高年齢	全平均年齢
胃	男	133	175	53.5	29	79	52.6
	女	42		52.1	28	67	
子宮	女	56	56	47.5	31	70	47.5
	男	0		—	—	—	
乳房	男	0	33	—	—	—	47.3
	女	33		47.3	29	76	
皮膚	男	15	28	60.0	37	93	56.3
	女	13		51.5	24	74	
喉頭	男	22	27	54.6	40	74	56.2
	女	5		63.4	50	71	
直腸	男	11	21	51.7	35	66	53.5
	女	10		55.7	29	69	
上顎	男	15	20	59.4	31	74	49.1
	女	5		42.2	28	61	
舌	男	5	10	54.8	37	72	53.1
	女	5		51.4	38	72	

組織、血塊、壊死、脂肪組織など生検に不適標本である。第2表は451例の癌を臓器別、性別に分類した。この表によると胃癌は175例38.8%であり女性に比し男性の罹患は約3倍である。淋巴腺の癌14例3.1%は転移を来せるもので原発部位の切除不能のものである。この内には胃癌の淋巴腺転移があり胃癌の症例はさらに増加する。喉頭癌ならびに上顎癌はそれぞれ27例、6.0%、20例4.4%で両者とも男性は女性の3~4倍であり、直腸癌、舌癌は男女ほぼ同数である。第3表は癌症例中比較的多いものを選び年令的観察を行った。これによれば胃癌の平均年令は52才であり最低年令は男女とも20才台に認められる。女性に頻発する子宮癌、乳房は平均年令47才で一般に若い。皮膚癌は最低年令24才から最高年令93才までであり比較的に青年から高年にわたり認められる。第4表は症例数の多い臓器の組織学的分類である。癌は扁平上皮癌、円柱上皮癌、単純癌その他の癌の4つに別けた。胃ならびに直腸癌では円柱上皮癌が最も多く各々62.9%、80.9%を占め、子宮頸部、皮膚、喉頭では扁平上皮癌が各々76.9%、67.9%、88.8%、であり上顎癌もまた扁平上皮癌が過半数を占めている。乳房では単純癌が多い。乳房の良性腫瘍には線維腺腫が多数あった。胃のその他の疾患の中には潰

第4表 主要臓器別の組織学的分類

臓器名	組織診断 扁平上皮癌	円柱上皮癌	単純癌	その他の癌	良性腫瘍	他の悪性腫瘍	その他の疾患
胃	0 (0.0)	110 (62.9)	52 (29.7)	13 (7.4)	2	3	91
子宮頸部	40 (76.9)	1 (1.9)	7 (13.5)	4 (7.7)	3	0	54
乳房	0 (0.0)	10 (33.3)	22 (66.6)	1 (3.3)	36	1	14
皮膚	19 (67.9)	0 (0.0)	8 (28.6)	1 (3.5)	21	21	77
喉頭	24 (88.9)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	4	0	32
直腸	0 (0.0)	17 (80.9)	4 (19.1)	0 (0.0)	2	0	13
上顎	15 (75.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	2	1	5

第5表 癌(組織診断)に対する臨床診断の補正

癌臓器	胃	子宮頸部	乳房	皮膚	喉頭	直腸	上顎
臨床診断 例数	175	52	33	28	27	21	20
癌	164	46	30	20	24	19	20
非癌 (%)	11 (6.3)	6 (11.5)	3 (9.1)	8 (28.6)	3 (11.1)	2 (9.5)	0 (0.0)

瘍瘻瘻が多く子宮頸部のそれには腺管性嚢腫が多く含まれている。第5表は臨床診断に対する病理組織診断の補正を示す。まず胃では組織学的に癌とするもの174例のうち臨床診断非癌のものは11例6.3%であった。また逆に臨床診断が癌で組織診断非癌であったのは17例であった。子宮頸部癌、乳癌、直腸癌には臨床診断非癌のものそれぞれ約10%であった。皮膚癌では28.6%の非癌があったが上顎癌には存在しなかった。主要臓器の組織診断癌のうちに臨床診断非癌のものが約10%含まれていることは注目すべきことであろう。

167. 奈良県の癌について（第6報）癌死亡数の適正なる推定 に関する研究 佐藤寿昌，武内重五郎，山本純恭，中井尚之

（奈良医科大学，奈良県衛生部）

On Human Cancer in Nara Prefecture (6th Report) Investigations on Proper Estimation of Cancer Death Figures HISAMASA SATO, ZYUGORO TAKEUCHI, SUMIYASU YAMAMOTO, TOSHIYUKI NAKAI

奈良県の癌死亡率は国内最高といわれているが、これには剖検、生検等の裏づけがない。また確かな裏づけをすべてに求めることは現状では不可能である。癌の診断は一般に困難な場合が多いから、死亡届による癌死亡数をもって直ちに実数とみなすことは不適当と思われる。われわれは癌死亡数の適正なる推定数を求めることと、普遍性のある調査方法によって将来の広汎な調査のための基礎資料を獲得することを目的として以下述べる調査を行った。

調査対象： 癌死亡率の高い奈良県宇陀郡の8ヵ町村（旧榛原町、大宇陀町を除く）の昭和28年中の総死亡324（うち癌死亡数50，万対16.6）

判定方法： 遺族を歴訪し、直接看護に当った近親者より病死者の発症、経過その他について綿密に質疑を行うとともに、随時主治医とも連絡し、死因を次の基準により判定した。

- A(+) 確実に癌と推定し得るもの。〔剖検、生検、手術により診断されたもの〕
- B(+?) 癌と推定してほぼ誤りないもの。〔癌と考うべき徴候（X線検査、腹部腫瘍その他）が存在したもの〕
- C(±) 癌を否定も肯定もできないもの。
- D(-?) 非癌と推定してほぼ誤りないもの。〔癌と考うべき徴候が全く存在しなかったもの〕
- E(-) 確実に非癌と推定し得るもの。

別表 奈良県宇陀郡の癌死亡数標本調査

層	調 査 対 象				対 象 外		計
	癌	非 癌			外 因 死	満30才未満 の死亡者	
総死亡数	50	82	10	96	7	79	324
リスト数	50	36	2	17			105
調査数	46	32	2	14			94
調査不能数	4	4	0	3			11

(註： C, I, II, III の区分は本文参照)

死 亡 率 に よる層別		C	I	II	III	計
判 定	A(+)	12				12
	B(+?)	22	6			28
	C(±)	6	6		1	13
	D(-?)	5	11			16
	E(-)	1	9	2	13	25
計		46	32	2	14	94

調査方法： 判定方法，調査能力を勘案し，将来の調査法の基礎を確立するために標本調査法を採用し，層別無作為抽出法を用いた。層別は死亡票によりまず癌，非癌にわけ，非癌中癌死亡の稀な 30 才未満の死亡者および外因死を対象外として調査から除外，次で残余を I, II, III の 3 つの層にわけた。すなわち

I 癌と近縁関係にあって癌を疑い得る可能性のある死因（胃潰瘍，老衰等）

II 癌を疑うには縁遠いと考えられる死因（結核，脳溢血の急死等）

III I とも II とも判定し得ないもの

次に癌および I, II, III の各層から無作為に標本を抽出し，リストを作製し，遺族を歴訪し調査を遂行した。

調査成績： 調査し得た 94 例に対する判定結果は別表参照，この結果より推計される A および B の推計数は 52.3 (2.3 増)，その標準誤差は 4.5，死亡率は万対 17.4 (0.8 増) である。参考までに C を加えた推計数を求めると 81.1 (31.1 増)，その標準誤差 8.3，死亡率は万対 27.0 (10.4 増) となる。また A の平均年齢は 58 才，B のそれは 70.2 才，AB を総合すれば 66.5 才である。

推論： ①死亡届の癌のうちにも相当数の非癌がある (12% (E,D)~24%(E,D,C)) ②死亡届の非癌のうちにも癌がある。③総合すると A+B では概ね死亡届の数と一致するが，幾分上廻るのではないかとも思われる。C を考慮すればほとんど確実に上廻るであろう。④A 群の平

均年齢は幾分高いようではあるが、通説と矛盾しない ⑤B群の平均年齢は著しく高い (70.2才) ⑥A群に属するものは、家庭的、社会的に医療の対象となる年齢層であり、B群に属するものは比較的その圏外にあるが故にこの平均年齢の 12 才という差が生ずるものと考えられる。⑦従来、の年齢別癌死亡率曲線の示す如き 70 才を超えると癌死亡率の低下する現象は存在しないものと推定される。⑧今回の調査方法でさらに広汎図、大規模な調査を遂行すれば、比較的少数の調査 (全国調査でも数千例) で現状において最も偏りのない精密かつ適正な癌死亡数あるいは死亡率が推定され、死亡統計に対する補正を行うことが可能となろう。

(文部省科学研究費による)

168. 熊本県天草郡における癌腫の地理病理学的研究

中西 新 (名古屋大学医学部病理学教室)

Distribution of Cancer in Amakusa District, Kumamoto Prefecture

ARATA NAKANISHI

悪性腫瘍がその国土、気候、地質、地形、あるいは風俗、習慣等々、あるいは特有なる地方病の存在有無、環境の変化等により、腫瘍の発生頻度に差異を生じた発生腫瘍の種類に差異のあることは多数の諸家によって報告されている。天草郡は全長 380 余杆の海岸線を有し、四方海に囲繞せられた離島であって上島、下島、大矢野島、御所浦島等を主島としその他多数の小島より形成され自づから特異なる地形、地質を有している。かかる特殊なる離島における癌腫発生率の地理病理学的研究は興味あるものならむと思考し、昭和 24 年以降昭和 28 年に至る 5 カ年間に於ける死亡届より、その統計的観察を実施したところ、聊か興味ある知見を得た。

1) 本郡における 5 カ年間の癌腫死亡者数は 650 名で、その死亡率は人口に対して 0.61%、死亡者数に対し 5.31% であり、各村落別に見ると最も高度なる村は下津浦村で人口に対し 1.43%、最も低い村は本村の 0.11% である。また沿海部の村落の癌腫死亡率が比較的高度で、山間の村落の癌腫死亡率は低い。本郡の癌腫死亡率を検討するに人口比では、他県の報告に比し比較的低率を示すが死亡者数に対する百分率ではなほは高率を呈している。

2) 調査期間各年度の癌腫死亡率の推移は、人口比で昭和 24 年 0.6%、昭和 25 年 0.55%、昭和 26 年 0.62%、昭和 27 年 0.62%、昭和 28 年 0.65%、死亡者数に対する百分率にて、

昭和 24 年 4.98%, 昭和 25 年 4.75%, 昭和 26 年 5.27%, 昭和 27 年 5.82%, 昭和 28 年 5.76% とともに僅か乍ら増加の傾向を有し, Finkelnburg, Krasting, Mc Connell, Buday, 矢田らの報告と一致する。

3) Deelman, Heinricius は人口密度大なる所に癌腫多しと論じ, Hirsh, Haviland, Behla, 鈴木, 野村らは人口密度と癌腫頻度とは無関係なるを述べている。本郡においても諸家の報告同様に人口密度と癌腫死亡率の間に有意の差を認められない。

4) 気温と癌腫頻度に関しては Behla, Erichsen, Fissinger らの報告があり, 概して寒冷地, 熱帯には癌腫少く, 温暖の地に多いようである。本郡の平均気温は大体 18°C にて, 同程度の気温を有する他県の癌腫頻度と比較してみたが有意の差は認められなかった。

5) Kolb は降水量多き土地は癌腫発生に至便なりと述べ, 野村, 片田は降水量と癌腫死亡率とは反比例すると述べている。本郡の降水量は年間 2100 耗前後で, 同程度の降水量を有する他県他郡と比較するに, 本郡の癌腫死亡率は高度である。また本郡と同程度の癌腫死亡率を有する他県他郡の降水量と本郡の降水量とを比較するに本郡の降水量は遥かに多い。すなわち本郡の降水量と癌腫死亡率に関しては野村, 片田の所見とやや異なる。

6) 沖積層の地域に癌腫多きことは, Kolb, Prinzing, Hoeder, Frankrau, 野村, 片田らにより認められている。本郡は沖積層少く, 砂岩頁岩等よりなる村落が多いが, 地質による癌腫死亡率の有意の差は特に認められない。すなわち本郡は沖積層が少いにもかかわらず, 沖積層の多い愛知県等の癌腫死亡率と大差を認めない。

7) 本郡における癌腫発生の臓器別では, 胃癌が最も多く全癌数の 41.23% を占め, 子宮癌がこれに次ぎ全癌数の 16.15%, 次いで肝臓癌の 15.07%, 腸癌の 7.53%, 食道癌の 5.07% の順である。

8) 生業, 食物等と癌腫頻度には特別な関係は認められないが, 飲酒量の比較的多い漁村, 炭鉱地区の癌腫死亡率の高いことはその一因をなすものであろう。

9) 本郡の癌腫死亡率は愛知県, 山梨県, 岐阜県, 三重県等と比較して地質との関係において異なる所見が得られた。かかる地理病理学的観察はより広範囲の地域に亘って観察されねばならない。

169. 肺癌の疫学における喫煙要因の意義について

平山 雄, 浜野芳子 (国立公衆衛生院疫学部)

The Significance of the Smoking Factor in the Epidemiology of the Cancer of the Lung

TAKESHI HIRAYAMA, YOSHIKO HAMANO

肺癌は欧米のみならずわが国においても最近6カ年間に2.4倍も死亡者が増加しており、診断技術の進歩だけでは説明できない激増ぶりを示している。昭和25年から27年までに東京都近郊に発生した肺癌(男)145例、対照群1782例について、年齢構成をそろえた。いわゆる標準化喫煙率を計出すると、(第1表)肺癌群の非喫煙率は僅かに5.9%で、対照群の16.8%にくらべ明らかに低く、また、1日2本以上巻煙草多量喫煙者は、それぞれ37.4%、13.9%と、著しく肺癌群に高率で、以上の差異は1%以下の危険率で有意と認められる。きざみ煙草喫煙率および飲酒率は両群で差異を認めない。Cornfield法によって推定肺癌死亡率を計出すると、巻煙草の場合は、喫煙量の増加に伴って肺癌死亡率は著しく大となるが、きざみ煙草や日本酒の場合は、その関係が明瞭でない。

第1表 肺癌群及び対照群の標準化喫煙率*

男	例数	計	巻煙草			きざみ煙草			両方喫煙	吸わぬ
			多量	普通	少量	多量	普通	少量		
			1日20本以上	10-20本	10本以下					
対照群	1782	100.0	13.9	34.8	9.0	2.9	14.6	2.3	5.7	16.8
肺癌群	145	100.0	37.4	29.4	2.6	3.9	16.4	1.2	3.2	5.9

* 標準年齢構成は東京都癌死亡年齢分布

第2表 喫煙状態別性別推定肺癌死亡率

	総数	巻煙草多量喫煙群	非喫煙群
男	7.82	21.04	2.48
女	2.50	20.21	2.48

第3表 年齢階級別推定肺癌死亡率

年齢階級	巻煙草多量喫煙群	非喫煙群
30-39	0.38	0.31
40-49	3.96	1.63
50-59	43.88	3.65
60-69	77.33	7.10
70~	105.12	12.91

第4表 巻煙草喫煙継続期間別推定肺癌死亡率(50才以上の者について)

30才代	多量喫煙	多量喫煙	普,少,吸わぬ	普通	少量	吸わぬ
50才代	多量喫煙	普,少,吸わぬ	多量喫煙	普通	少量	吸わぬ
推定肺癌死亡率	77.97	26.94	27.34	24.69	9.17	7.86

肺癌は常に男に2倍以上高率に発生するが、喫煙状態別に分けて検討すると、(第2表)男女の差がなくなってくる。すなわち、全数で見られる男女の差は、巻煙草喫煙率の立場から説明できる。また、肺癌死亡率は、日本に低率で、欧米に高率であるが、これまた喫煙状態別に検討すると、民族間の差異が消失する。

年齢階級別に、巻煙草喫煙の影響を観察すると、50才を過ぎると喫煙群、非喫煙群の肺癌死亡率の差異が著しく顕著となる。(第3表)このことは、喫煙継続期間別に見た観察(第4表)すなわち、30才代も50才代もいずれも巻煙草多量喫煙という群だけが抜きん出た肺癌死亡率を呈していることから説明できる。

以上、肺癌の疫学現象、すなわち、性別、民族別、年齢別等の特徴が巻煙草喫煙の立場から説明できることを示したが、その他、近年の増加趨勢は昭和10年頃から急増した巻煙草消費高の立場から、また、都鄙あるいは職業別の発生率の差異は、専売局調査による喫煙率自体が、都会人あるいは労働者に高い事実からある程度説明できる。

肺癌の発生要因としては、大都市の空気汚染や、職業性の曝露もあろうが、きわめて多数の欧米における調査研究およびわれわれの調査成績から患者発生の大部分を支配している主発生要因は巻煙草喫煙であろうと考える。巻煙草中の何が肺癌に関係しているかを明らかにするとともに、巻煙草喫煙状態を予め調査した大集団を追跡観察する。いわゆる直接法による研究が切望される。この方法による観察は英米では数年前から開始され Doll, Hammond はそれぞれ第1報として巻煙草多量喫煙者は5割乃至6割増の肺癌死亡率をすでに示していると報じている。予防医学の学徒として、最近の肺癌激増は軽視し得ないので本問題の対策を理性的に考究する必要性を強調したい。

XI. 外科療法 Surgical Therapy

170. 食道癌根治手術々式の検討

駿河敬次郎, 内木 豊 (賛育会病院外科)

Reexamination of Radical Operation of Carcinoma of the Esophagus

KEIJIRO SURUGA, YUTAKA NAIKI

1. 緒言。食道癌根治手術は近年直接死亡率激減し、比較的安全な手術となっているが、術後の生存率という点では、2年以上の生存率が、優秀なものでも22.3%前後で、未だ良好な

成績とはいえない。われわれはその原因の一つにあげられる瘻切除後の消化管再建の問題につき、臨床観察ならびに実験的研究を行ったので報告する。

2. 臨床例。術後みられる食欲不振、胸やけ、食物通過障碍、出血等、いわゆる食道炎の症状は、欧米においては注目されているようであるが、わが国では未だあまり報告がみられない。われわれは本手術後かかる症例をしばしば経験し、剖検で確認できたものもあるので、以下述べる。

〔症例1〕 61才 男 食道癌 癌腫剝出後、食道胃吻合施行、吻合部食道寄りに潰瘍形成の痕が明らかにみられ、その部の穿孔により、術後3カ月に死亡したものである。〔症例2〕 61才 男 噴門癌 食道下部ならびに胃全剝出、食道十二指腸吻合施行、術後4カ月目に死亡したものであるが、一見して明瞭な潰瘍がみられる。以上の事実は、本手術の際、従来行われた食道胃吻合、あるいは、食道十二指腸吻合が極めて慎重を要することを明示するものであり、われわれはこの事実を究明するために実験的研究を行った。

3. 実験的研究。Ⅰ. 実験材料ならびに実験方法。犬を用い、食道側は噴門より約2糎の部分で切離、胃側は種々の部分で切離して、食道胃吻合を施行、また逆流防止の意味で、一部のものに幽門筋切斷術を行った。なお、参考のため、胃全剝、食道と十二指腸、あるいは、空腸との吻合も行った。術後食道鏡検査、レ線検査、病理組織検査等より吻合部の観察を行い、一方、摂取食餌量、体重増減率、血液所見等より栄養ならびに恢復状態を観察した。Ⅱ 術後吻合部について (1) 消化性潰瘍発生率。食道胃吻合の場合は、各術式とも食道炎がかなりの率にみられるが、吻合部消化性潰瘍発生率については、食道と胃体部、あるいは、幽門洞部吻合群において100%にみられ、一方、胃穹窿部と吻合した場合は4例中1例で発生率低く、食道と吻合する胃側の部位により、多少差があるようである。さらに、食道胃穹窿部+幽門筋切斷群では検査5例とも、潰瘍の発生なく、極めて好成績である。潰瘍は早期例では術後2週ですでにみられ、吻合部より食道よりに出来、吻合部に近接して深く、遠くなるにつれて浅くなり、吻合部胃側はかなりよく治癒しているものが多い。一般に食道胃体部吻合群にみられた潰瘍は大きく、かつ、深いものが多く、穿孔しているものもあった。一方、食道、幽門洞部吻合群の場合は、潰瘍はいずれも小さく、この点、食道、十二指腸吻合群に6例中3例にみられたものと近似している。潰瘍発生率と胃液酸度との関係は、われわれの検査範囲では余り明瞭なものなかった。また、空腸との吻合群では、食道に潰瘍はなかったが、全例腸粘膜にかなりの刺戟症状がみられた。(2) レ線所見。吻合部の食物通過具合により種々の「レ線像」がみられる。第1は閉鎖型で、大潰瘍を発生する食道胃体部吻合群にみられ、食物を摂取しても直ちに嘔吐し、3カ月以上の長期生存例はない。第2は軽度の狭窄ならびに著明な残胃の膨大、食物の停

滞がみられ、潰瘍発生のない食道胃穹隆部吻合の「レ線像」で、本手術の際の迷走神経切断によるものと思われる。第3は食道胃穹隆部吻合+幽門筋切断群にみられるもので、吻合部のバリウム通過極めて良好で、残胃の膨満もなく、前二者に比べ、著しい対照を示している。■術後の栄養ならびに回復状態。術後の食餌摂取量、体重増減率、血液所見、肝機能、電解質代謝、消化吸收試験、はいずれも食道胃穹隆部吻合+幽門筋切断群が優れている。食道と十二指腸、あるいは、空腸吻合は下痢の発生率高く、前記諸検査成績も他術式に比べ、比較的不良である。

4. 考案。本手術の際、痛切除後の消化管再建についてはわが国では余り問題にされていないがわれわれの経験した臨床例ならびに実験成績によれば、極めて慎重を要する点である。潰瘍発症原因については、従来は、本手術の際の噴門欠如による胃液の逆流、迷走神経切断による食物の停滞等が考えられているが、われわれの経験ではこれのみでは説明できない。すなわち、食道胃穹隆部吻合と食道胃体部吻合では明らかに潰瘍発生率がちがう点より、食道と吻合する胃側の部位による相違も注目すべき点と思われる。なおわれわれの成績によれば幽門筋切断は、食物停滞防止の意味で有効と思われる。

以上要するに、本手術施行の際、従来言われているように、噴門部が淋巴腺転移の多いこと、また、穹隆部が血行障害を起しやすいこと等には、充分注意を要するが、これらの障害の恐れがなければ、潰瘍発生率の極めて高い胃体部を避け、穹隆部との吻合を行い、食物の逆流、停滞防止の意味で、幽門筋切断を行った方がよいように思われる。なお、病状の都合で胃全剔除も同時に施行した際は、前述の如く術後消化吸收機能その他種々の面で、胃を残存した場合に比べ劣っているが、この際も潰瘍発生率の高い十二指腸との吻合はさけ、食道空腸吻合を行い、かつ、術後の回復状態に十分な注意をし、適宜な投薬、食餌の管理等が必要であろう。

以上はわれわれの研究であるが、まだ不備の点多く、さらに詳細な検討を行うために目下研究を続けている。

5. 結語。食道癌根治手術々式、特に痛切除後の消化管再建の問題につき、臨床例ならびに実験成績より、2~3の検討を加えた。終りに臨み、終始御指導を賜った癌研外科部長梶谷博士、東京医科歯科大学病理学教室太田教授、ならびに、癌研病理研究室各位に深甚の謝意を表します。

171. 癌の予後に関する病理学的観察(第一報) 胃癌について

鵜飼 忠, 張 紹淵 (横浜医大病理)

Pathological Studies on the Prognosis of Cancer Patient (Report 1) On the Stomach Cancer.

TADASHI UGAI, SHOEN CHO

胃癌の予後に関する研究は内外とも数多くの業績が見受けられるが、私は今回胃癌手術直後胃を開いて見た肉眼的所見より、その予後が予想できるや否やにつき検討を試みた。昭和 24 年 1 月より昭和 29 年 4 月までに施行された手術例 206 例中 100 例の剔出標本を材料にして次の 7 群に分類した。1 群：花甘藍状(息肉状)の型。2 群：胃内腔に丘状に隆起せる型。3 群：壊死物質附着著明なる型。4 群：辺縁隆起との関係不鮮明なる不定形潰瘍形成型。5 群：比較的浅いが鮮かなる潰瘍を形成し辺縁鋸齒状を呈し周辺隆起不著明なる型。6 群：潰瘍比較的深く茶碗底状を呈し辺縁隆起著しい型。7 群：潰瘍比較的小さいが深く円形潰瘍を思わせる型。で 3 群より 7 群までの 5 群は潰瘍の形態を主とした分類である。100 例中 1 群 13 例, 2 群 18 例, 3 群 12 例, 4 群 15 例, 6 群 17 例, 7 群 10 例で、男子 69 例, 女子 31 例である。年齢は男子 69 才~24 才, 女子 65 才~25 才, で 40~49 才が 32 例で最高を占め、平均年齢 59 才である。発症部位は幽門部 77 例, 小彎部 14 例, 前壁 3 例, 噴門 2 例, 後壁 1 例, 大彎 1 例で、各群とも幽門部に大半あり、噴門部は 6 群のみ、小彎部は 7 群を除く総てに存在していた。

第 1 表 (大きさ と 肉眼的分数 と の 関係)

区分 群別	鳩卵大	鶏卵大	鶯卵大	手拳大	手掌大	小児頭大	計	1 年以内死	百分率
1 群		1	4	4	2	2	13	1	7.7
2 群		9	5	3	1		18	5	28.9
3 群		1	3	6	1	1	12	10	83.3
4 群		4	6	3	1	1	15	9	60.0
5 群		5	6	3	1		15	3	20.0
6 群		6	7	4			17	10	58.8
7 群	1	8	1				10	4	40.0
計	1	34	32	23	6	4	100	42	42.0

癌の大きさは第 1 表の如く鳩卵大より小児頭大の 6 に大別して見ると、鶏卵大が一番多く鳩

卵は7群に1例のみで各群と特別な関係はない。図表太線より右方は2年以内に絶て死亡し、3群では手筈大の1例を除き他は1年3ヵ月以内に死亡しているので腫瘍の大きさにより予後を判定することは困難である。一年以内死亡率は1群最小、3群最大で3群最も悪い。潰瘍形成群と非潰瘍形成群との間では2:1となり潰瘍形成群の方が悪い。術前症状を訴えてより来院までの術前経過と肉眼的分類との関係は2表の如くである。

第2表 術前経過と肉眼的分類

	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	13-18月	19-24月	24月以上	計	平均月
1 群	6	4	0	1	0	1	1	13	5.4
2 群	4	2	0	2	1	0	7	16	34.6
3 群	5	0	1	3	1	0	0	10	6.5
4 群	2	2	1	0	3	1	0	10	16.4
5 群	3	4	3	0	1	1	1	13	10.5
6 群	10	4	1	0	1	0	0	16	3.9
7 群	3	2	1	0	0	0	2	8	14.7
計	33	18	7	6	7	3	11	86	

(臨床歴不明の14例を除く)

Gray, Anderson 等は2年以上経過を持ったものは予後可良と報告しているが本検案例でも86例中14例が2年あるいはそれ以上があり、中9例長年月生存し5例死亡し比較的良結果を示している。平均月数の1年以内は1.3.5.6群であるが、1群は9例が幽門部2例が小彎部にある故早期に通過障碍等が現われたと考えられ、3群は死亡率同様予後悪く、6群は最小3.9月で死亡者10例が10例とも1年以内死であることより予後不良の徴と思わる。全体の死亡率との関係は3表の如くで1群死亡者平均生存月数29.3月、死亡率最低、5年以上生存者2で最も予後良い。2群は死亡者平均生存月数14.8月、死亡率55.5%、5年以上生存者2で第2に予後可良。2群は死亡者平均生存月数7.0月、死亡率91.7%で最も悪い。4群は死亡者生存月数3群より少く死亡率73.3%で3群に次ぐ。5,7群は死亡率同数なるも平

第3表 死亡者と肉眼的分類

	1年以内	1-2年	2-3年	3-4年	4-5年	計	総員	死亡率	平均生存日数
1 群	1	2	0	3	1	7	13	53.8	29.3
2 群	5	3	1	1	0	10	18	55.5	14.8
3 群	10	1	0	0	0	11	12	91.7	7.0
4 群	9	2	0	0	0	11	15	73.3	5.7
5 群	3	2	3	1	0	9	15	60.0	21.8
6 群	10	0	0	0	0	10	17	58.8	5.4
7 群	4	2	0	0	0	6	10	60.0	11.5
計	42	12	4	5	1	64	100	64.0	

均生存月数5群は7群より大、現存者は7群の方が生存月数多い。6群は平均生存月数最も短く、死亡率は5,7群より良いが組織学的所見はこれに伴わず、むしろ悪性と思う。以上を組織学的に従来の方法によると腺癌 32, 単純癌 41, 硬性癌 6, 膠様癌7, 混合型 14 である。また癌細胞の粘膜にあるものⅠ度。粘膜下Ⅱ度。筋層にて筋層と鮮明に境さるものⅢ度。彌蔓性浸潤せるものⅣ度。全層および漿膜癌性肥厚を来してるものⅤ度。とし特に筋層にてその程度の強弱により 1.2. とした結果では4表に示す如くで、1群でもⅤ度に属すものは予後悪く、2群ではⅠ+Ⅱ度が5あることは死亡率の低いことがうかがわれ、3群はⅤ度が5あることでも予後悪い。

第4表 組織学的分類と肉眼的分類

群	1 群	2 群	3 群	4 群	5 群	6 群	7 群	計	死亡数	百分率
Ⅰ 度	0	1	0	1	0	0	2	4	0	0
Ⅱ 度	0	4	0	0	1	1	1	7	1	14.3
Ⅲ-1度	3	1	2	1	1	3	0	11	4	36.4
Ⅲ-2度	2	2	4	1	2	2	2	15	11	73.3
Ⅳ-1度	2	3	0	2	3	4	2	16	7	43.8
Ⅳ-2度	4	7	1	9	8	7	3	39	33	86.6
Ⅴ 度	2	0	5	1	0	0	0	8	8	100.0

第5表 小円形細胞反応と肉眼的分類

	1 群	2 群	3 群	4 群	5 群	6 群	7 群	計
+	1	4	6	5	5	2	3	26
++	5	8	4	6	7	6	3	39
+++	7	3	2	3	3	9	2	29

(粘膜及粘膜下層の1部に及ぶ6例を除く)

4群はⅣ₂+Ⅴ度大多数を占め予後不良の徴で、5,6群は同傾向で、7群はⅠ+Ⅲ度が3あることは比較的予後良いように思われる。よって組織学的所見からでも肉眼的観察にはほぼ一致する。なお間質の小円形細胞反応は1群が+1++5++7で3群の+6++4++2で反応の強い方が予後が良いというた Saltzman らの報告にはほぼ一致する。+++は計 29 例で中 17 例は現存し良き百分率を示している。よって肉眼的分類より7群を検討して見た結果は1群最良、2群これに次ぎ、3群最悪、4群3群に次ぎ悪く、5,6,7群は大体同傾向であるが以上の結果より7,5,6の順となる。以上を総合すると肉眼的分類によりその予後が判定できると思う。

附 議:

梶谷 鏡, 星野智雄: 胃癌の予後に関する研究; 1946年9月より1949年12月までに癌研外科において加療された胃癌症例(261例)中1954年末までに加療後5年以上経過した根治手術例は145例あり、うち5年治癒例は49例(33.7%)である。これら症例につき予後に影響する諸因子につき研究を行った。

表1 性別と5年治癒率

	男	女	計
根治手術例	93	52	145
5年治癒例 (率)	34 (36.5%)	15 (28.8%)	49 (33.7%)

表2 年齢と5年治癒率

	根治手術例	5年治癒例(率)
20代 以下	1	0 (0%)
30代	17	6 (35.2%)
40代	54	17 (31.1%)
50代	50	21 (42.0%)
60代	23	5 (21.7%)
70代 以上	0	0
計	145	49 (33.7%)

性別では表1の如く男性の治癒率(36.5%)が女性より高い(28.8%)。年齢的には表2の如く60才代に治癒率はやや低い(21.7%)。予後に影響する諸因子のうち最も重要と考えられる胃癌の胃漿膜への波及並びにリンパ腺転移は表3の如く漿膜波及なきものは48.4%と治癒高く、胃漿膜への波及が実いかあるいは中等の場合は治癒率はやや低い(26.2%)が漿膜の広範囲に侵されたものは治癒率は6.2%とはなほだ悪

表3 癌の胃漿膜波及並びにリンパ腺転移と5年治癒率との関係

		淋 巴 腺 転 移							
		(一)		少		著		計	
		全例	5年治癒例	全例	5年治癒例	全例	5年治癒例	全例	5年治癒例 治癒率(%)
癌膜の波及	(一)	26	17	23	12	15	2	64	31 48.4%
	(+)								
	狭	3	1	12	4	23	3	38	8 21.0%
	中	2	2	14	6	11	1	27	9 33.3%
	広	1	0	3	0	12	1	16	1 6.2%
計 (%)		32	20(62.5%)	52	22(42.3%)	11	7(11.4%)	145	49 33.7%

表4 胃癌の肉眼的分類と治癒率

	限局型	中間型	浸潤型	計
根治症例	49	27	69	145
5年治癒例	27	6	16	49
治癒率	55.1%	22.2%	23.0%	33.7%

表5 限局型胃癌の5年治癒状況

		淋 巴 腺 転 移							
		(一)		少		著		計	
		全例	5年治癒例	全例	5年治癒例	全例	5年治癒例	全例	5年治癒例(%)
癌膜の波及	(一)	20	15	17	10	8	1	45	26(57.7%)
	(+)								
	狭	0		2	1	2	0	4	1(25.0%)
	中	0		0		0		0	
	広	0		0		0		0	
計 (%)		20	15(75.0%)	19	11(57.8%)	10	1(10.0%)	49	27(55.1%)

い。(この場合限局型胃癌にしばしばみられる漿膜が炎症性瘢痕状または隣接臓器で被われているものは漿膜波及なきものとする。) 淋巴腺転移のないもの、治癒率は 62.5%と高く、転移の少ないものでも 42.3%の治癒率であったが著明な淋巴腺転移のある場合は 11.4%と治癒率は低下している。胃癌の肉眼的分類は 1949 年外科学会総会、1950 年本会席上で発表した分類であるが、これによれば限局型の治癒率は 55.1%と高いに反し、中間型 22.2%, 浸潤型 23.0%と低い成績を示している(表 4)。胃漿膜への癌波及および淋巴腺転移と肉眼的分類との関係は限局型においては淋巴腺転移の著明なもののみ 10%と治癒率が低い(表 5)。これに反し中間型および浸潤型では表 6 の如く漿膜波及および淋巴腺転移ともに著しく予後に影

表 6 限局型以外(中間型・浸潤型)の 5 年治癒状況

		淋 巴 腺 転 移						計	
		(一)		少		著			
		全例	5 年治癒例	全例	5 年治癒例	全例	5 年治癒例	全例	5 年治癒例(%)
癌膜の波胃及漿	(一)	6	2	6	2	7	1	19	5(26.3%)
	(+)								
	狭	3	1	10	3	21	3	34	7(20.5%)
	中	2	2	14	6	11	1	27	9(33.3%)
	広	1	0	3	0	12	1	16	1(6.3%)
計 (%)		12	5(41.7%)	33	11(33.3%)	51	6(11.8%)	96	22(22.9%)

響する。組織像との関係は表 7 の如く髓様癌では 39.3%のよい治癒率を示し、硬性癌では 17.8%と成績が悪い。膠様癌は予後に反し 50%以上の治癒率を示したが症例が少ないので将来の研究に待ちたい。

Broders の分類は表 8 の如くわれわれの症例では臨床上応用し得るような成績を示さなかった。

表 7 組織像と遠隔成績との関係

		限局型	中間型	浸潤型	計 %
Ca. medullare 89 35(39.3%)	Adenoca. papillare	24 13	8 2	4 0	36 15(41.1%)
	Adenoca. tubulare	15 8	11 2	15 5	41 15(36.6%)
	Adenoca. acinosum	6 3	3 0	2 1	11 4(36.4%)
	Simplex.	1 1	0 0	0 0	1 1
Ca. gelatinosum 11 6(54.5%)	Adenoca. gelatinosum	2 2	3 1	5 2	10 5(50.0%)
	Ca. simplex gelatinosum.	0 0	0 0	1 1	1 1
Ca. Scirrhusum 45 8(17.8%)	Adenoca. scirrhusum	1 0	2 1	38 6	41 7(17.1%)
	Ca. simplex scirrhusum	0 0	0 0	4 1	4 1(25.0%)

太字は 5 年治癒例を示す

表 8 Broders の分類と遠隔成績との関係

	限局型	中間型	浸潤型	計 %
1	0	0	0	0
2	25 12	11 2	3 0	39 14 (35.9%)
3	19 11	13 3	22 5	54 19 (35.2%)
4	5 4	3 1	44 11	52 16 (30.8%)

太字は 5 年治癒例を示す

172. わが教室における子宮頸癌手術患者の予後について

(特に今井の C. P. L 分類と予後との関係)

愛甲 豊 (熊大産婦人科)

On the Prognosis in Cervical Cancer Patients Operated on in Our Clinic.

(Relationship between C.P.L. Classification by Imai Method and Prognosis)

YUTAKA AIKO

子宮頸癌手術患者の予後に関しては種々の先人の報告があるが、予後の良否を決定づけるべき因子に関してはまことに少い。古くより組織像により予後を判定せんとする人達がこの問題ととりくみ、Broders, Martzloff, Hueper, らの研究があるが就中 Broders の癌細胞の分化、未分化の比をもって悪性度をきめたものが多くとりあげられてきたが、これとても決定的なものとは言い難い、最近今井は癌の発育先端部の所見をとらえ、間質反応の程度により C. P. L. 分類なるものを提唱した。婦人科領域においては赤崎がこれを荻野らと協力して発表し、その成績の優秀なことを認めている。

私は今回教室における昭和 24 年より 26 年に至る広汎性子宮剔除術施行患者の剔除子宮 29 例につき C.P.L. 分類を検討し、かつまた 3 年治癒成績および淋巴節転移との関係を追求したので報告する。なお最近術後 6 カ月にて再発した 2 例を経験したのでこれを追加した。材料は総て肉眼的に癌塊の中心部と思考される部を通して頸、子宮頸部、頸管、体部を含む全割標本をとり、ツェロイジン包埋、ヘマトキシリン、エオジン染色で追求した。淋巴節は前回の本学会において報告した方法によった。全 32 例の内訳は C 19 例、P 3 例、L 10 例であった。これの再発例との関係は L 群のみの検討で (P は少数につき略) L₀ 群 19 例で再発なく L₁ 5 例中 2 例 40%, L_{II} 5 例中 3 例で 60% であった。L 群の検討においては L₀ 群は再発皆無で、L_I, L_{II} 計 10 例中 5 例の再発は L 型の予後に関して推計学的に意義がある。簇出度と再発との関係は簇出 0, 14 例中再発 0, 簇出 I 度 5 例中 3 例 60%, 同 II 度 7 例中 2 例 28.5%, 同 III 度 5 例中 2 例 40%, 同 IV 度 1 例中 0 であった。これをみると、簇出皆無の者の予後は良好であるといえる。他の簇出と再発との関係においては有意差はない。が再発例の総てが多少とも簇出型であることは注目値する。

次に C.P.L 分類と淋巴節転移との関係を調べると C 19 例中 2 例 10.5%, P 3 例中 2 例 66.7%, L 10 例中 5 例 50% であった。P. L 群において淋巴節転移が多いといえる。

進行期と C.P.L 分類および淋巴節転移の三者との再発との関係は進行期別には I, II 期間

に有意差なく、Ⅰ期に於いてC群が多くⅡ・Ⅲ期に P. L. 群がやや多い。淋巴節転移はⅡ期に多いが意義はない。これをみると P. L. 分類と淋巴節転移の二者が再発に関与しているように思われる。

結論としてL群には淋巴節転移が多く引いては再発が多い。C群はほとんど淋巴節転移もなく再発もない。簇出度0は再発が少い。進行期はⅠ・Ⅱ期間において予後に特別の関係はないようである。なお短期再発例2例は総てL型であった。

173. 広汎性子宮癌全別出術後の骨盤死腔炎について

大谷善彦 (熊本大産婦人科)

Parametritis post Panhysterectomy (Okabayashi Method) of Carcinoma of the Cervix Uteri

YOSHIHIKO OTANI

岡林式広汎性子宮癌剔除術後に起る骨盤死腔炎の予防法として、尾骨側ドレーンが有効なこととは理論上は充分肯けるが、昭和28年までの当教室における死腔炎発生率は、化学療法剤(主としてペニシリン)のみの使用例と尾骨側ドレーン併施例との間に著差がなかったため、その後われわれは従来教室で使用していたドレーン法に種々の検討を加えるとともに、ペニシリン(以下べと略)の投与法や量をも改めたのでその成績を報告し、併せて死腔炎に関する2~3の調査成績を述べる。なお死腔炎の定義は図師のそれに従った。

1) 死腔炎発生頻度 第1表の如く、主としてべのみを使用した昭和26年度前半までの発

第1表 死 腔 炎 発 生 率

年 度	手術例	死腔炎例(頻度)	予 防 法
昭和24~26年前半	64	16 (25%)	主にペニシリン
26年後半~28年	86	19 (22%)	ペニシリンとドレーン
29年(10月まで)	30	4 (13%)	ペニシリンと改良ドレーン

第2表 術後3日間の尾骨側ドレーン排液量

年 度	症例	排液量								平均
		100cc	200cc	300cc	400cc	500cc	600cc	700cc	平均	
26年後半~28年	非死腔炎例	3	4	4	1	1	1		309cc	300
	死腔炎例	11	12	6	6	2		1	295	
29年(10月まで)	非死腔炎例	3	16	2	3	2			268	280
	死腔炎例	1	1		1	1			356	

生率は 25%，ドレーンを併施した 26 年後半～28 年のそれは 22%であるが、後述の如き改良を加えた 29 年度（10 月まで）には 13%に減少した。2）尾骨側ドレーン（i）28 年まで使用したドレーンは小さく（直径 0.9cm），排液が不十分なためみるべき効果がなかったのではないかと考え、本年は大型（1.3cm）に改めたが、術後 3 日間の排液量は両者間に差がないので、本年度の死腔炎の減少はこれによるものとは考えられない。（ii）28 年までは術後 10 日目にドレーンを抜去していたが、ドレーンからの排液は 3～4 日でほとんど消失するので、これ以上の留置は有害無益と考え、本年は 4～5 日で抜去した。本法は効果があったもの

第 3 表 ペニシリン使用量と死腔炎

年 度	ペ 量	死腔炎(%)
昭和24年	30万	22
25	30万	29
26	30～50万	20
27	50～100万	21
28	100～200万	30
29	300～500万	13

第 4 表 癌進行期と死腔炎

進 行 期	例 数	死腔炎例(頻度)
1	55	10 (18%)
2	68	15 (22%)

第 5 表 子宮頸部の状態と死腔炎

頸 部 の 状 態	例 数	死腔炎(頻度)
強度の増殖乃至潰瘍	41	14(34.1%)
中等度 " "	50	9 (18.0%)
軽度 " "	22	2 (9.0%)

と思う。3）ペニシリン投与法および量 第 3 表の如くペ使用量は年々増加しているが、本年度は昨年の 2.5～3 倍を使用した。また従来局所作用を期待して手術終了前に骨盤腔内にペ10～20 万単位を撒布していたが、その作用強化および持続延長を図るため、同量のペにヒアルロニダーゼ（5 千 T.R.U.）およびアドレナリン（1 滴）を添加して用いるとともに、該液のドレーンからの流出を防ぐため、撒布後数時間ドレーン口を閉鎖した。かかるペ投与量の増加や投与法の改良が本年度の死腔炎減少に最も効果があつたのではないかと思う。4）癌進行期と死腔炎、第 4 表の如く、2 期例からの発生率（22%）は 1 期例のそれ（18%）よりやや高い。5）子宮頸部の状態と死腔炎、第 5 表の如く、局所の増殖乃至潰瘍が著しいものは死腔炎の発生率

がはなはだ高く（34.1%），中等度のものでは 18.0%，軽度のものでは 9.0%にすぎない。また溶連菌保有者（34.1%）は他の細菌保有者（18～9%）より本症の発生頻度が大である。

以上要するに、癌進行例とくに局所の増殖乃至潰瘍が著しいものは溶連菌をも有するものが多く、かかる症例からの死腔炎発生率ははなはだ高いため、術前・術中・術後には多量のペを投与するとともに、ドレーンは早期抜去が（4～5 日）が望ましい。

附 録

天神美夫：最近における 200 例の子宮癌広汎性手術例においては、一次死亡 0，尿管瘻 2 例，死腔炎は約 4%であった。なお手術後尾骨側ドレーナージ（両側）骨盤腔へホモスルファミン末撒布，術後ペニシリン 30 万 1 日 1 回筋注，3～4 日を行っている。

大谷善彦： 癌研では死腔炎発生例が少ないとのことですが、この場合、死腔炎はいかに定義されましたでしょうか。腔断端から排膿がなく 38°C 以下の発熱があり、内外診等で下腹部に抵抗をふれ、尿路その他に発熱を説明するに足る所見がないような例は時々あると思うが、如何？

174. 癌研婦人科における子宮頸癌患者の 3 年および 4 年治癒成績について (第 2 報)

増淵一正, 天神美夫, 久保久光 (癌研究会附属病院婦人科)

Three and Four Year Cure Rate of Treatment of Cancer of the Cervix uteri in our Clinic (II nd Report)

KAZUMASA MASUBUCHI, YOSHIO TENJIN,
HISAMITSU KUBO

第 13 回日本癌学会総会において癌研婦人科における 3 年治癒成績を報告したが、今回は 1949 年 8 月から 1950 年末までの頸癌患者の 4 年治癒成績と、1951 年度頸癌患者の 3 年治癒成績を報告する。

〔Ⅰ〕 1949 年 8 月より 1950 年までの頸癌および断端癌の外來総数は 184 例でその内、断端癌は 4 例であるが 4 例が放射療法を受け、2 例が 3 年以内に、1 例が 4 年以内に死亡、4 年後生存者はない。〔子宮頸癌〕：外來数 180 例、受療は手術 15 例、放射 112 例で受療率は 71.56% である。総受療患者 127 例中 3 年以上 4 年以内に死亡 5 例あり、4 年後生存者は 62 例、48.8% である。頸癌手術療法成績：手術 15 例中 3 年後生存者は 9 例であったが、その後死亡者なく 4 年後も同様生存率 60% である。頸癌放射療法成績：112 例中 3 年後生存者 58 例、その後 4 年以内に 5 例死亡し、4 年後生存者は 53 例 47.7% となる。死亡例は第Ⅰ期にはなく、第Ⅱ期 3 例、第Ⅲ期 2 例で第Ⅳ期は不変であった。Radium 総量との関係：放射前血液像と生存率の関係は 3 年成績と同様な傾向が認められた。

〔Ⅱ〕 1951 年度の外來患者総数は 1011 名で、その内、統計癌患者は 199 名 (19.68%)、他病院にて治療を受けた統計外癌患者は 123 名 (12.17%) 非癌 689 名 (68.15%)、癌と非癌の比は大體 1:3 である。統計癌患者の内訳は頸癌 181 例 (91.0%) 断端癌 3 例 (1.5%) 体癌 9 例 (4.5%) 陰癌 2 例 (1.0%) 卵巣癌 1 例 (0.5%) 卵管癌 1 例 (0.5%) 外陰癌 2 例 (1.0%) であるが、以下頸癌および断端癌の 3 年治癒成績について述べる。子宮頸癌および断端癌の受療率は 70.11% で、手術 27 例、放射 102 例、計 129 例である。〔断端癌〕：外來 3 例中 2 例が放射療法を受けた。2 例とも 3 年後健在である。〔子宮頸癌〕：外來数 181 例の進

行期別分布および受療状態は第1表の如くである。手術 27 例，放射 100 例で受療率は 70.17 %であった。

第1表 頭 癌 の 進 行 期 別 分 布

進行期 治療分布	0	I	II	III	IV	計
放 射 治 療	1	6	18	57	18	100
手 術	4	7	6	10	0	27
小 計	5	13	24	67	18	127
非 治 療	1	10	14	21	8	54
総 計	6	23	38	88	26	181
%	3.31	12.71	20.99	48.62	14.36	

頭癌手術療法成績：手術 27 例の進行期別分布は第1表の如くでその内，3年生存者は第0期は 100%，第I期は 7 例 (85.71%)，第II期 4 例 (66.67%)，第III期 6 例 (60.0%)，計 20 例 (74.07%) である。死亡 7 例中 1 年以内死亡者 5 例，(71.43%) 1 年以上 2 年以内 2 例 (28.57%) で 2 年以上 3 年まではない。放射線療法成績：頭癌放射治療 100 例の進行期別分布は第2表，治療成績は第3表の如くである。

第2表 放射頭癌患者の進行期別分布

進 行 期	0	I	II	III	IV	計
例 数	1	6	18	57	18	100
%	1.0	6.0	18.0	57.0	18.0	

第3表 放 射 頭 癌 患 者 の 3 年 生 存 率

進 行 期	例 数	1 年 後	2 年 後	3 年 後
0	1	1 100.0%	1	1 100.0%
I	6	6 100.0%	6	6 100.0%
II	18	18 100.0%	16 88.89%	15 83.33%
III	57	41 71.93%	29 50.88%	25 43.86%
IV	18	6 33.33%	1 5.56%	1 5.56%
計	100	72 72.0 %	53 53.0 %	48 48.0 %

3 年生存率は 48.0%であるが，その内第0～I期は 100%，第II期は 83.33%，第III期は

43.86%と漸減し第Ⅳ期は 5.56%のみとなる。死亡 52 例中 1 年以内 28 例 (53.84%), 1 年以上, 2 年以内 19 例 (36.54%), 2 年以上 5 例 (9.62%), で 2 年以内が 90%を占める。

Radium は一般に Colpostat (10mg×5) 使用の子宮頸部放射と, Tandem (10mg×2 または 10mg+20mg) による頸管内放射とを併用, 1 日 1600~1800mgh. 数日間隔で 3~4 回照射, 子宮頸部に 3500mgh. 頸管内に 2500mgh. 計 6000mgh. 前後を目標として照射した。Röntgen は表面量 400r~500r づつ, 6 門照射で 1 巡乃至 3 巡照射したことが多い。

Radium 全量と生存率の関係をみると総量 500mgh. を境として以上, 以下の間に差を認め 400mgh. 台以下の 17.24%に比し 500mgh. 以上は 60.50%と明らかに生存率の増加が認められる。400mgh. 以下の例は局所および全身状態より治療を中止したことが多いが, 頸部癌第Ⅱ期の 1 例 (レ No. 569) は Radium, Colpostat で子宮頸部に 1150mgh. 1 回照射, Röntgen 3600r のみにて完治している例もある。年令および経産回数と放射 3 年生存率の間には意義を見出し難い。放射前血液像と生存率との間においては Hb (Sahli) 69%以下, 赤血球 300 数万台以下, 白血球数 8000 以上, 血沈 1 時間 60mm 以下の場合に生存率低下の傾向が見られる。

なお頸癌全体 127 例の 3 年生存率は 67 例 (52.8%) であった。

(Ⅱ) 頸癌広汎性手術例におけるリンパ節および旁結合織の組織学的癌転移と 3 年生存率との関係をみると 1948 年 8 月より 1951 年までの 42 例中, 単純剔除 9 例, 不完全広汎性手術 2 例, および一次死亡 2 例を除く 29 例の観察による 3 年生存率は第 4 表の如くで,

第 4 表 リンパ節, 旁結合織の組織学的癌転移と 3 年生存率

癌 転 移			3 年 生 存 数	死 亡 数	計
有	リンパ節	3	1	2	11
	旁結合織	3	1	2	
	リンパ節+旁結合織	5	3 (45.5%)	2 (54.5%)	
無			17 (94.4%)	1 (5.6%)	18

生存率は転移例 11 例中 45.5%に対しリンパ節, または旁結合織に転移を認めなかった 18 例は 94.4%の生存率を示し, 著明な差を認めた。

結語: 癌研婦人科における 1949 年 8 月から 1950 年末までの頸癌 4 年治療成績および 1951 年度の 3 年成績について述べた。4 年成績は 127 例中 62 例 (48.8%) で手術例の死亡増加例はなく, 放射例に 5 例の死亡増加例をみた。

1951 年度頸癌 181 例中受療率は 127 例 (70.17%) である。頸癌手術 27 例中 20 例 (74.07%) 頸癌放射 100 例中 48 例 (48.0%) の 3 年生存率を認め両者合計 52.8%であった。

断端癌は2例とも健在。また広汎性手術例中でリンパ節および旁結合織に組織学的に癌転移を認めた場合は生存率の低下を示す。

XII. 放射線療法 Radiological Therapy

175. X 線および “alkylating agents” の作用機序に関する細胞学的研究

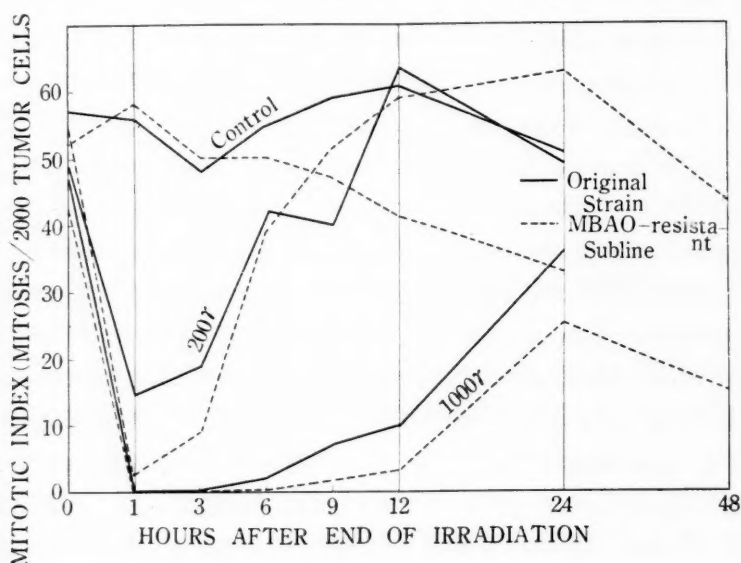
広野 巖 (名大病理)

Cytological Studies on the Mode of Action of X Ray and Alkylating Agents.

IWAO HIRONO

Dustin (1947) 等は Nitrogen mustard の生物学的作用がX線の作用と非常に似たものであることを発見し, “radiomimetic poison” として分類した。その後両者の作用機序は主として分裂細胞に対する影響を中心に研究せられ, それぞれ作用機序を異にするものであろうとの報告もなされているが, 近似性を報告するものも多く, 未だ決定的な段階には達していないように思われる。私は吉田肉腫移植白鼠に Methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine N-oxide (MBAO) (Nitromin) を連続注射しつつ累代移植することによって, MBAO に耐性の吉田肉腫株を得, 昨年の本学会に報告した。この MBAO に対する耐性は安定は不可逆的かつ遺伝的なものであり, またこの耐性株は単に MBAO に対して耐性であるばかりでなく, 同一作用機序を有する他の alkylating agents 例えば Methyl-bis- β -Chloroethylamine, Tris- β -chloroethylamine, Triethylenemelamine (TEM) に対しても同時に交叉耐性であった。しかし作用機序を異にするところの 8-Azaguanine および Colchicine に対しては何等耐性を示さなかった。かかる事実からしても X 線が alkylating agents と同一の作用機序を有するならば, MBAO-耐性株は同時にX線に対しても交叉耐性を有するであろうと考えられる。このような見地になって MBAO-耐性株のX線に対する感受性を通常吉田肉腫株のそれと比較検討した。白鼠は体重 100 g 前後の岐阜産雑系 (性を問わず) を用いた。吉田肉腫通常株および MBAO-S.C. 耐性の腫瘍腹水 0.02 c.c. (約 2×10^6 個腫瘍細胞含有) をそれぞれ白鼠腹腔内に移植し, 移植後5日目同一条件のもとにX線の全身一回照射を行った。照射量は 1000r および 200r であった。照射条件は次の如し, 二次電圧 160 kVp, 管電流 3 mA, 濾過板 1.0

mmAl+0.5mmCu, 半価層 1.02mmCu, 焦点皮膚 (背面) 間距離 30cm, 線強度 20r/m, 照射時間 50 分 (1000r), 10 分 (200r), X線照射直前および照射終了後 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48 時間目に腹水を採取し, 塗抹ギムザ染色標本を作成し, 腫瘍細胞 2000 個中の分裂像数を計測し, X線に対する腫瘍細胞の感受性の判定規準とした。各々株についての 1000r 照射 (5 例), 200r 照射 (7 例), 対照 (5 例) の分裂像数の平均値は図に示す通りである。これらの成績について要因分析法により推計学的に検定するに, 無処理の場合には耐性株および通常株の分裂像数の時間的変動には有意の差は認められない。1000r 照射においても両者の間に有意の差は認められない。しかし 200r 照射においては, 照射後 9 時間 (200r 照射では大体 9 時間後には分裂像数は照射直前に戻る) にわたる経過の観察では, 1%以下の危険率をもって両株は時間経過の型を異にするといえる。従って耐性株は通常吉田肉腫よりもX線に対してより感受性であると推論される。1000r 照射では両株とも非常に著明に分裂を抑制されるために, 感受性の差は Mitotic Index にはあらわれなかったものと解される。交叉耐性の発現は薬剤の作用機序と密接な関係のあることは, MBAO に対する耐性に限らず, 葉酸拮抗剤に対する白血病の耐性においても認められている処であり, 交叉耐性の有無により逆に作用機序の推定も可能とされている。今回の実験によって得られた, MBAO-耐性株がX線に対して耐性を示さないという, 成績から alkylating agents とX線とはその生物学的作用機序を異にするものであろうと考えられる。



(本研究の遂行に当り種々御便宜を計っていただいた名大医学部放射線科教室高橋教授並びに教職員各位に厚く御礼申し上げる)

(文部省科学研究費による)

176. 放射性同位元素特に Co^{60} 投与下における子宮癌組織並びに周囲組織の核酸量に変化について

後藤田克己 (大阪市大婦人科)

Studies on the Changes of Nucleic Acid-Volume on the Tissues of Uterine Cancer and the Surrounding Tissues by the Radioisotopes Especially Radioactive Cobalt Irradiation

KATUMI GOTODA

さきに第6回日本産婦人科学会総会において放射性同位元素 P^{32} , I^{131} , Co^{60} 投与下における子宮癌組織の核酸の動態について、その一部を発表し、第10回近畿産科婦人科医会において放射性同位元素中特に Co^{60} につきその投与量による子宮癌組織部の核酸量の変化を詳述した。今回は Co^{60} 投与下における子宮癌周囲組織の核酸量と子宮癌組織部の前回に続く核酸量の変化につき併述する。

実験方法は子宮癌症 18 例につき Co^{60} 400mch より 4700mch を投与し、投与前、投与後および岡林氏式系統的腹式広汎性子宮剔除術後に子宮癌組織および癌周囲組織を一定量採取し、これを Schmidt-Thanhauser の methode により湿式灰化をなし、Fiske-Subbarow の変法により燐モリブデン酸アンモンとして沈澱せしめ、核酸燐各分劃につき比色定量し、比較検討した。症例は Co^{60} をコバルト針の形態で局所挿入および局所圧抵により投与した。

子宮壁部癌(扁平上皮癌、基底細胞癌)投与例においては結論的にいって、酸可溶性燐、リポイド燐は概ね減量、DNA-燐、RNA 燐においては全てに減量を来し、投与後間歇においては全分劃燐に少量の増量を示し、投与経過に従い階段状に減量、少量の増量、減量と核酸量の消長を示し、投与全経過においてその核酸量は減量の方向に大きく傾いていく。子宮癌周囲組織就中子宮旁結合織子宮内膜、子宮平滑筋、卵巢、鼠蹊部リン巴腺並に腸骨部リン巴腺については酸可溶性燐、リポイド燐 DNA 燐、RNA 燐中 D.N.A 燐値は他の分劃燐値に比し最低値を示している。DNA の Turnover の盛んなことは、リンパ、血球を作る organ では細胞増殖が活発であることにもとづくが、鼠蹊部リン巴腺および腸骨部リン巴腺における DNA 燐量は抑制されている。すなわち DNA は染色体蛋白質の合成に関し、RNA は細胞の増殖や新陳代

謝に關係する蛋白質の合成に關して重要な意義をもつがこれらの中特に前者の DNA 値の低減並にその減量は Co^{60} の Radioactivity の大いなる反応性を示しているといえる。

177. 人工放射性同位元素 (P^{32} , I^{131} , Co^{60}) 投与による子宮頸癌腔内容の細胞学的研究

川内義人 (大阪市大産婦人科)

The Cytologic Studies of the Vaginal Smear of the Uterine Cervix Cancer by the Use of Artificial Radioactive Isotopes. (P^{32} , I^{131} , Co^{60})

YOSHITO KAWAUCHI

子宮頸癌 26 例に人工放射性同位元素を照射し、照射前後の腔内容塗抹標本に現れる癌細胞、腺粘膜上皮細胞、赤血球、白血球、組織球、子宮頸管内膜細胞、粘液等の変化につき比較検討した。系統的腹式広汎性子宮頸癌剔除術可能癌は 16 例、手術不能癌 8 例、術後再発癌 2 例である。

実験方法は、腔内容の採取には滅菌乾燥した金属性の筥を用い、原則として後陰門蓋附近のものを採取する一方、いわゆる子宮頸部塗抹のため表層擦過法をも併用した。腔内容の固定並びに染色法は、95% アルコールとエーテルの等量混合液で 5 乃至 30 分間固定後、Papani-colau EA 36 法、Harris ヘマトキシリン単染色法、ヘマトキシリンエオジン重染色法、ギムザ染色法等を行った。グリコーゲンの大要を知るためには、Bauer-Feulgen 氏法を施行した。標本中の腺粘膜上皮細胞は石川教授の分類に拠り、その出現率を測定した。

実験成績は P^{32} paste 貼布 (約 150rep/g) と $\text{Ca}_3(\text{P}^{32}\text{O}_4)_2$ 懸濁液約 300rep/g 局所注射の 5 例中例において、細胞学的に癌細胞の核および細胞質の染色性は不良で、核の形態は不定となり、巨大細胞の出現を認めた。腺粘膜上皮細胞の中、深層細胞、表層下部細胞は 1 例を除き減少、表層上部細胞は増加の傾向を認めた。細胞質は好酸性染色傾向をとるものが増加し、表層上部細胞の辺縁破砕の軽度に見られる例がある。グリコーゲン係数、赤血球、白血球、組織球、粘液等に著変はみられない。 I^{131} 使用の 1 例は Dijodfluorescein として 200 μc を静注したが、癌細胞、赤血球、白血球、組織球、頸管内膜細胞、粘液等に著変を認めず、腺粘膜上皮細胞の中、深層細胞の減少を認めた。グリコーゲン係数は減少した。 Co^{60} 針局所挿入あるいは近接の 20 例では、細胞学的変化は顕著で、約 800mch 照射後、癌細胞に変性を起すものが増加し、癌細胞の輪廓は不整で染色性に変化を来し、核の増大、細胞質の膨化と空胞形成をみるも

がある。約 1300mch では核優勢と同時に染色質増多、核膜過色あるいは核濃縮、約 2000 mch 以上では核破壊、核融解がみられ、多くは標本中に癌細胞を発見し得なくなる。しかしながら癌細胞が何等変化を示さずに塗抹中から消失して行く例もあることは見逃せない。この消失に要する時日は不定である。腔粘膜上皮細胞の中、深層細胞は減少、表層上部細胞は増加の傾向が認められる。深層細胞は約 600mch 照射後、細胞質染色性の変化、微細空胞化、異型を来し、約 1300mch に達すると細胞の大きさが増大する傾向が認められる。表層上部細胞では、約 600mch 照射後、細胞質膨化、捲縮、多核細胞の増加、染色性の変化等がみられ、約 800mch に達すると細胞の奇型が出現する。約 1300mch では細胞内に多形核白血球が出現する。グリコーゲン係数は大多数において不変である。子宮頸管内膜細胞では大さの増大を認め、赤血球が著減して行くことに反して白血球は増加の傾向をとる。組織球、粘液では著変を見出し得ない。肉眼的にも Co^{60} 照射例では最も著しい効果を認め、先づ子宮頸部の汚穢化あるいは白苔化が起り、出血は殆ど見られず、それが剝離すると清浄化され、腫瘍の縮小が認められた。

これらの人工放射性同位元素による治療が従来の放射線療法に比して多くの利点が認められ、その使用に際して腔内容の変化を検討することは事後判定に資する点から意義深いものと考えられる。
(文部省科学研究費による)

178. 人工放射性同位元素 Co^{60} , P^{32} による子宮頸癌組織の組織学的研究

新田一郎 (大阪市大婦人科)

Histopathologic Study on the Changes Induced in Cervical Cancers of the Uterus by Artificial Radioactive Isotopes Co^{60} and P^{32} .

ICHIRO NITTA

わが教室に入院した子宮頸癌患者の中で、人工放射性同位元素 Co^{60} および P^{32} を使用した症例について、照射前、照射後に組織標本を作製して、その病理組織学的変化を追求した。

Co^{60} は半減期 5.3 年、最大エネルギー 0.308 MeV の β 線と 1.169 および 1.331 MeV の 2 種の γ 線を放出して Ni^{60} となり、 P^{32} は半減期 1.7MeV の β 線のみを放射して S^{32} となる。 Co^{60} はコバルト針を使用して癌病変部に近接照射し、 P^{32} は磷酸カルシウムの懸濁液として癌病変部に直接注射した。照射前の組織摘出には、可及的に腫瘍性変化の強い箇所を

過び、照射後には、照射部位およびそれより 1~2 cm 離れた個所を摘出した。手術別出後のものは、岡林式系統的腹式広汎性子宮全別出術により別出した標本につき、子宮峡部、子宮内膜、基靱帯およびリンパ節を切片に作製した。

組織固定には、10% Formalin, Carnoy 氏液、純アルコール、昇汞氷醋酸液等を用いて、Paraffin 切片となし、Hematoxylin-Eosin 染色、過沃素酸 Schiff 染色、Feulgen 反応、Methylgreen-Pyronine 染色、Toluidineblue の Metachromasy 反応、鍍銀染色を行った。実験症例は表の如く Co^{60} , 20 例 P^{32} 4 例である。

症例番号	年 令	分娩回数	1 回量 (mch)	照射回数	総量 (mch)	別出迄の日数
1	56	9	400	1	400	4
2	57	7	400	1	400	3
3	45	4	600	1	600	3
4	48	1	800	1	800	1
5	33	0	800	1	800	2
6	44	5	500	2	1000	14
7	47	5	1200	1	1200	5
8	46	7	300	4	1200	9
9	53	3	650	2	1300	14
10	53	6	780	2	1560	12
11	48	6	780	2	1560	52
12	43	1	800	2	1600	8
13	47	6	800	2	1600	9
14	45	4	400	4	1600	28
15	43	9	200	10	2000	20
16	35	5	1325	2	2650	32
17	30	0	380	8	3040	4
18	46	7	800	4	3200	22
19	54	7	850	4	3400	23
20	59	4	720	5	3600	34
<hr/>						
1	42	0	0.2	1	0.2	7
2	42	5	0.27	1	0.27	10
3	47	4	0.27	1	0.27	5
4	53	6	0.32	1	0.32	10

Co^{60} の 1000mch 以下の量にて照射後 5~7 日頃までは、癌細胞の、核に強い膨化、胞体の好塩基性低下、空胞変性、硝子様変性、核小体の巨大化を見た。間質には白血球浸潤が認められ、また症例によっては好酸球の著しい出現を見た。 Co^{60} 1000mch 以上の量を照射して 1 週間以上経過すると、癌細胞は核濃縮、巨大核形成、核融解等の核破壊像が多数に認められる。間質には、細胞滲出として、形質細胞の出現をみる他、漿液滲出性変化が著明である。これは Failla のいう放射線照射による癌細胞の胞体の滲透圧の変化に基く物理化学的条件によるも

のであり、さらにその前提としての体液的環境の変化によるものと思われる。滲出性変化より次第に器質化が完成して、癌細胞は全然認め得なくなる。さらに血管にも強い変化が見られるのであって、壊死性血管炎、類繊維素様変性、管腔拡張等の一連の血管変化による血行の障害によって、癌細胞の変性壊死が助長されるものと解される。

癌病変局所以外の個所には著明な作用はおよんでいない様であり、またその他健常組織にも強い変化は見られなかった。

以上は Co^{60} について述べたが、 P^{32} はこれに比べて細胞滲出は軽度且癌細胞の変化も軽微であった。要するに Co^{60} は局所の癌細胞に選択的に強い変性壊死を惹起し、さらに間質にも血管変化を伴う細胞滲出並びに漿液滲出を主とする強い変化を与え、癌細胞の変性壊死を間接的に増強し、かつ器質化を促進するものと思われる。(文部省科学研究費による)

附 議

梅垣洋一郎：癌に対する放射線照射の効果を記述するには照射量、照射期間、線強度等を明らかにしなければ正確でない。mch でなく r および rep を記載すべきである。

179. 血清皺模様(宮本・稻垣現象)の臨床的研究(第10報)

悪性腫瘍の放射線治療について

井染成夫 (東大放射線科)

Clinical Study of the Miyamoto-Inagaki's Phenomenon of Blood Serum (Part X); Effect of Radiation Therapy on Malignant Tumors.

SHIGEO ISOME

人血清を毛細管ピペットで1滴載物硝子上に滴下し、丸「デッキ」硝子で覆い放置後110～120°の乾燥器内で30分間熱すると、種々な皺模様が血清の薄層中に現われる(宮本・稻垣現象)。この皺模様(血乾型)は健康者と病者とは異った像を呈して、疾患特殊性はないが、病者ではその病勢の軽重によって一定の順序をもって血乾型が変化することを各種の疾病について経過を追って証明し、疾病の軽重あるいは予後判定の有力なる補助診断法として本現象の臨床的応用は価値あるものと認めるとともに、本現象の発現機序についても実験的考察を加えてきた。

さて悪性腫瘍患者に「レ」線治療を加えた場合その病勢に相当して複雑(重症)血乾型が発現したことを手術不能の乳癌、食道癌および肉腫等の患者10例について経験した。すなわち血乾型が病勢平行して変化することは今まで取扱った諸種疾患におけると同様である。本症例

における血乾型の悪化（複雑型化）をみた場合の血清蛋白量、粘稠度はそれらが正常値域内を示す時と正常以下に減少する場合とを認めた。前者は急性肺炎等で認められた如く血清の表面活性の増大に原因するものと考えられ、後者は栄養失調症等で認められた如き低蛋白の作用が加わったことに原因すると考える。血沈値は全例に促進をみたが血乾型との間に平行関係を認めない。

次に長期に亘るレ線療法が血乾型に如何なる影響をおよぼすかを知るために、乳癌手術後治療（1日1回 200r, 概ね連続 90 日前後）患者 38 例, その内 23 例については治療初期から終了まで経過を追って観察した。また白血球数, 赤沈値, 血清蛋白量, 同粘稠度等の変化と血乾型のそれとを比較した。すなわち 1) 全例において発現した血乾型は健康者でみられる AB 型または AB 型と単純 C 型（大淵の分類による）との混合型とが絶体多数で, 単純 C 型のみの発現は 23 例中 14 例にみられたが, いずれも一過性で多くは照射 20~30 日前後に現われ再び旧に戻った。全例をその経過をおって観察すると照射初期には AB 型または僅かに単純 C 型を混じた型を主とし, 40~60 日になると AB 型が減少し, 単純 C 型を混じた AB 型が増加し 70~80 日前後には再び AB 型を主とするようになった。また複雑（重症）血乾型である D 型, E 型およびその混合型は発現しなかった。すなわち概ね健康血乾型で終始した経過をとったのである。2) 照射日数を重ねるに従って患者の白血球数は漸減したが血乾型の変化とは関係なかった。3) 赤沈値を経過を追って観察した 23 例中終始正常値 5 例。漸次減少して正常値となったもの 4 例。経過中一時 10~60 の増加を示したものの 14 例がありこの増加は照射 40~60 日前後にみられた。また全例についてみると, 照射 20~30 日に 10 前後に集中した血沈値が 40~60 日前後で多くのものが分散して増加値を示し, その後は減少して 70~90 日では 15 以下を保持した。40~60 日前後に血沈値が増加したと血乾型がその時期に C 型側へずれたことが一致したのではあるが, 個々の例について検討してみるとこの両者の間には何の平行関係もみられなかった。4) 白血球数の減少あるいはレ線宿酔と思われる症状の発現のため一時治療の中止を余儀なくされた状態下での血乾型は特にそれを想像させるが如き複雑化を呈しなかった。5) 血清蛋白量および同粘稠度の経過を全例について観察すると照射を重ねるに従って両者ともに減少し 40~60 日を最低としてその後は漸次増加して旧に復す傾向を示したがこの減少は正常値域内のことであった。血乾型が健康型で終始したことと同様である。要之長期に亘る乳癌手術後レ線治療は何等血乾型に影響を与えなかったのである。

180. Co^{60} 遠距離照射による癌治療経験

山下久雄, 鈴木慎二, 赤松 久, 藤田順一, 岸上義信, 田村宏平

(慶応義塾大学医学部, 国立東京第二病院)

Some Experiences in Cancer

Treatment with Co^{60} Teletherapy Units

HISAO YAMASHITA, SHINJI SUZUKI, HISASHI AKAMATSU,
JUNICHI FUJITA, YOSHINOBU KISHIGAMI, KOHEI TAMURA,

東芝製 RIT-I 型装置に Co^{60} を 60 curie 装填して, 30 cm の距離で測定した空中線量は 12.5r/min で, ポリエチレン製の袋を以て考案した特殊の水槽中での実験では, 10×12 cm の照射野で物理学的測定により 25%, 生物学的測定で 50% の散乱線附加を認めた。この相違は物理学的測定値は散乱線に対して不確実なことを示すもので, 生物学的測定値の方を重視したい。在来の 180KV 程度のエックス線と比較して散乱線附加はむしろ少く, しかもその最高の山が 1cm 位の深部にあるので, 後に述べる皮膚障害が非常に軽度なわけである。深部量を測定した結果はその吸収による減弱が非常に軽度で, 従って十分な深部量が得られ, 深在性の腫瘍に対して良好な効果が得られるわけである。このことは全くコバルトの γ 線の線質によるのであって, 非常に硬い均等線であるために生体内の各臓器で吸収率並に透過率がほぼ等しいことも特筆すべき長所である。

コバルト療法で今一つ問題になるのは装置からの漏洩線による作用で, I 型, II 型および III 型装置を比較した処, II 型および III 型には不備の点が多くて明かに漏洩線による障害が認められたが, I 型では全く証明されなかった。104 例に対する治療経験によると, 全身倦怠, 食欲減退, 白血球減少等の副作用は非常に少く, 5000r 以上の大量を照射した症例でも皮膚に軽度の色素沈着を認める程度で, 等線量の深部エックス線照射の場合と比較して顕著な相違が認められた。

治療例としては, 在来の放射線療法で無効であるかあるいは無効と考えられる症例, 骨などと密接な関係があつて放射線の照射し難き症例, 深在性の病竈を有する症例, 副作用のため在来の放射線療法の行い得なかつたような症例などを選んだので, 従って余り良好な成績は望めない筈であるに拘らず, 認むべき効果を挙げる事ができた。

まず, 部位別に見ると第 1 表の如き結果で肺臓, 脾臓, 子宮, 前立腺, 腸などに有効例多く, 原発臓器としては甲状腺, 肺臓, 乳腺, 前立腺, 脾臓等が目立つ。

病理組織像別に見ると, 第 2 表の如き結果で, 基底細胞癌の予後の良好なことは従来の一般

第1表 部位別治療成績

種 類	症例数	一次治癒	軽 快	種 類	症例数	一次治癒	軽 快
原発性肺癌	7例	3例	7例	頭部腫瘍	6例	1例	5例
転移性肺癌	4例	2例	4例	食道癌	4例	1例	3例
胃癌	5例	1例	2例	腸癌	2例	2例	2例
術後胃癌	10例	2例	7例	肝臓癌	6例	0例	2例
甲状腺癌	7例	3例	7例	脾臓癌	2例	2例	2例
乳癌皮膚転移	7例	2例	5例	子宮頸癌	10例	4例	8例
乳癌骨転移	3例	2例	3例	皮膚癌	6例	3例	5例
骨腫瘍	6例	1例	2例	前立腺癌	3例	2例	3例
上顎癌	5例	0例	1例	腎臓腫瘍	2例	0例	1例
口腔咽喉腫瘍	9例	2例	7例	全 例	104例	35例	77例

第2表 病理組織像別治療成績

成績	組織像		單純癌	腺 癌	扁平上皮癌	基底細胞癌	肉 腫	合 計
	線量							
一 次 治 癒	2000~3000 r		22 : 0 = 0%	11 : 0 = 0%	6 : 1 = 17%	1 : 0 = 0 %	1 : 0 = 0%	41 : 1 = 2%
	3000~5000 r		17 : 10 = 59%	10 : 3 = 30%	5 : 1 = 20%	1 : 1 = 100%	5 : 1 = 20%	38 : 16 = 42%
	5000 r 以上		7 : 5 = 70%	10 : 7 = 70%	5 : 3 = 60%	2 : 2 = 100%	1 : 1 = 100%	25 : 18 = 72%
	合 計		46 : 15 = 33%	31 : 10 = 32%	16 : 5 = 31%	4 : 3 = 75%	7 : 2 = 29%	104 : 35 = 33%
輕 快	2000~3000 r		22 : 10 = 45%	11 : 6 = 54%	6 : 3 = 50%	1 : 1 = 100%	1 : 0 = 0%	41 : 20 = 49%
	3000~5000 r		17 : 16 = 95%	10 : 9 = 90%	5 : 5 = 100%	1 : 1 = 100%	5 : 2 = 40%	38 : 33 = 81%
	5000 r 以上		7 : 6 = 86%	10 : 10 = 100%	5 : 5 = 100%	2 : 2 = 100%	1 : 1 = 100%	25 : 24 = 96%
	合 計		46 : 32 = 69%	31 : 25 = 80%	16 : 13 = 81%	4 : 4 = 100%	7 : 3 = 42%	104 : 79 = 74%

放射線療法と一致するが、扁平上皮癌よりも単純癌、腺癌の方が良成績を示したことは注目し得る結果である。

次に注目すべきことは骨などとの関係で、骨の原発性腫瘍の成績は余り芳しくないように思われる他方、骨と密接な関係のある、上顎、口腔、咽喉などの腫瘍で見るべき効果があり、骨転移でも良成績であったことはコバルト療法が均等放射線である特長を生かした結果で、この方面からの放射線療法の進歩も望めるものと考ええる。

治療量として 1.5~2.0 月に 5000r を目標としたが、以上の治療経験と散乱線附加の少い点より考え、7000r 程度としても副作用はなくさらにより結果が得られるものと考ええる。

(文部省科学研究費の補助による)

XIII. 化学療法 Chemotherapy

181. 悪性腫瘍に対する化学療法剤と放射線との比較実験的研究

山下久雄, 木下文雄 (慶応大学医学部, 国立東京第二病院)

Experimental Studies on the Effects of Chemotherapy and Radiation Therapy of Malignant Tumours.

HISAO YAMASHITA, FUMIO KINOSHITA.

悪性腫瘍組織におよぼす化学療法剤と放射線との作用を比較研究し、その作用の相違を究明せんとした。

研究方法としては、先づ実験対象はすべて廿日鼠の滝沢ヒノン癌を用いた。

投与法投与量は諸種化学療法剤は筋注または静注により、LD₅₀ の 1/2~1/3 すなわち体重 1 延に対して、Nitrogen-Mustard 0.5~1.0mg, Nitromin 50mg, TEM 1.5mg, Aminopterin 0.1mg, A-Methopterin 0.5mg, Sarkomycin 0.5 g, Azaguanine 300 mg を 3~5 日間連続投与し、一方放射線としてはラヂウム針 3mg を 24 時間腫瘍組織内照射を行った。

廿日鼠にヒノン癌を移植後 2~3 週で明かに腫瘍を視触し得るものに前述の方法で加療し、肉眼的に腫瘍の大きさを計測し、また存命日数におよぼす延長効果を対照と比較し、注射後 1, 3, 5, 7 日, 2, 3, 4 週と逐日的に屠殺し病理組織学的に検索した。

研究経過並びに結果：腫瘍の大きさにおよぼす影響；移植後 2 週の腫瘍の大きさを縦、横、高、の三乗積で表はし 100 として、以後の大きさと比較した。すなわち TEM, NMO, NM は孰れも良く腫瘍の大きさを縮小せしめ得、その効果は比較的持続する。しかしその作用も注射後 2 週では再びその発育力を増加し、NM の如きまたその他の薬物においても往々対照のそれを凌駕する症例も少くなかった。Aminopterin, A-Methopterin, Sarkomycin においては著効は認めなかった。以上の化学療法剤を Radium 組織内照射に比較すると上記の投与条件では Radium が最も優っていた。

2) 存命日数におよぼす影響；移植後 2 週における移植成功動物数を 100 としその後生存している動物数との比率を見た。すなわち 3~4 週後において、TEM, NMO, NM, AZAN, は対照の 20 % に対し明かな存命日数の延長が見られたが、Radium の 60 % にはおよばなかった。Aminopterin, A-Methopterin, Sarkomycin は著効を見出し得なかった。

3) 病理組織学的所見 ; 以上の観察をしながら、注射後 1, 3, 7, 10 日, 2 週, 4 週に大別して廿日鼠を屠殺し、その薬物及 Radium の腫瘍に対する効果を追究観察しこれを総括して一表にすると次の如くなる。

	腫瘍細胞					多形細胞浸潤	出血	血管拡張
	多形性	空胞変性	巨細胞	核濃縮	核分裂			
対 照	+	—	—	+	+	+	—	+
TEM	+	+	+	+	+	+	+	+
NMO	+	+	+	+	+	+	+	+
NM	+	+	+	+	+	+	+	+
AZAN	+	+	+	+	—	+	+	+
SARKO	+	+	+	+	—	+	+	—
AP	+	+	—	—	—	+	+	+
Radium	+	+	+	+	—	+	+	+

要約すると NM は他の薬物に比し血管の変化強く、出血、多形細胞浸潤がより多く見られ、TEM と Radium とは巨細胞の出現、空胞変性、核濃縮の逆行変性の像、核分裂の抑制等の腫瘍細胞の変化において多くの類似点があり、多形細胞の浸潤も少かった AZAN, NMO もそれぞれ TEM, Radium に次いで上記の変化が見られた。また組織化学的に DNA, RNA を Feulgen 反応、Unna-Pappenheim の Pyronin-Methylgrün で調べたが、Feulgen, P-M にそれぞれ染色される物質が対照では網状構造の整った形で見られるが、加療後のものでは小塊になったり、透亮像を呈したりして観察され、これはやはり Radium, TEM, NMO, NM の順に見られ、また細胞質における空胞変性の状態も上記の順に見られたが、組織化学的变化についてはなお症例を重ねて見たい。

(文部省科学研究費による)

182. 悪性腫瘍の肝カタラーゼに関する研究 (第一報)

抗癌物質の吉田肉腫動物肝カタラーゼにおよぼす影響

山元清一、石原 実、川島吉良 (名大婦人科)

Study on the Liver Catalase of Malignant Tumors

SEIICHI YAMAMOTO, MINORU ISHIHARA, YOSHIRO KAWASHIMA

1910 年 Blumenthal が人の肝癌組織のカタラーゼが著明に低下することを報告して以来、Brahn, Rosenthal, Greenstein, 中原, 中川, Appleman 等によって腫瘍動物の肝カタラ

ーゼについて広範な研究がなされてきた。われわれはこのような肝カタラーゼの低下が腫瘍の移植により認められ腫瘍を剔除すれば正常に恢復するという Greenstein の報告に注目し、吉田肉腫および腹水肝癌動物を用いて腫瘍の化学療法による肝カタラーゼの影響を通じて制癌効果の問題を検討した。ここに使用した抗癌物質は Nitromin, 8-Azaguanine 6-Mercaptopurine の三種である。

〔Ⅰ〕 抗癌物質の吉田肉腫カタラーゼにおよぼす影響

実験方法： 1) 動物。80~110g の雌性ラッテを使用し一定飼料にて飼育し吉田肉腫は純培養期に移植した。

2) 抗癌物質注射方法。移植後早期に注射を開始せる群と移植後期に注射を開始せる群とを分ち、前者は 18 匹を 1 群とし 3 群使用し移植後 4 日目より各 1 回量体重 100g 当り Nitromin 1 mg, 8-Azaguanine 30 mg, 6-Mercaptopurine 5 mg を 6 回腹腔内連注した。後者の場合は 9 匹を 1 群とし 3 群使用し移植後 6 日目より同様 5 回連注した。

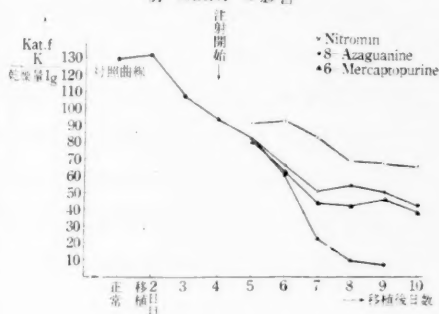
3) 肝カタラーゼ活性度測定。正常ラッテ、移植ラッテおよび抗癌注射ラッテの 1% water homogenate を作り Euler-Josephson 法により新鮮肝組織 1g 当および乾燥重量 1g 当の肝カタラーゼ活性度を測定した。早期注射開始ラッテにおいて第 1 回注射翌日より、また後期開始ラッテでは第 3 回注射後より連日測定した。

実験成績： 第 1, 2 図参照 (数値はすべて 3 匹の平均値を以て図示した)

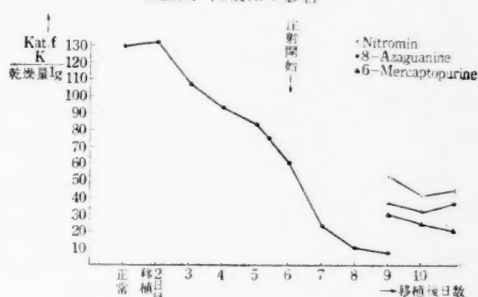
〔Ⅱ〕 抗癌物質の腹水肝癌動物肝カタラーゼにおよぼす影響

先に吉田肉腫動物肝カタラーゼにおよぼす影響を報告したが 8-Azaguanine は吉田肉腫よりも腹水肝癌に一層抑制的に働くことが教室の研究によられ知られているのでわれわれは更に腹水癌を用いた場合の影響を検討した。実験方法は吉田肉腫の場合に準じて行い第 3, 4 図に図示せる如き結果を得た。

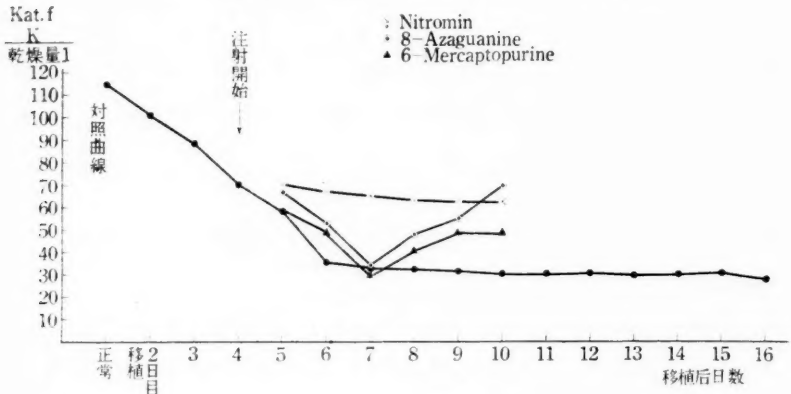
第 1 図 抗癌物質の早期注射による吉田肉腫肝 Kat.f. の影響



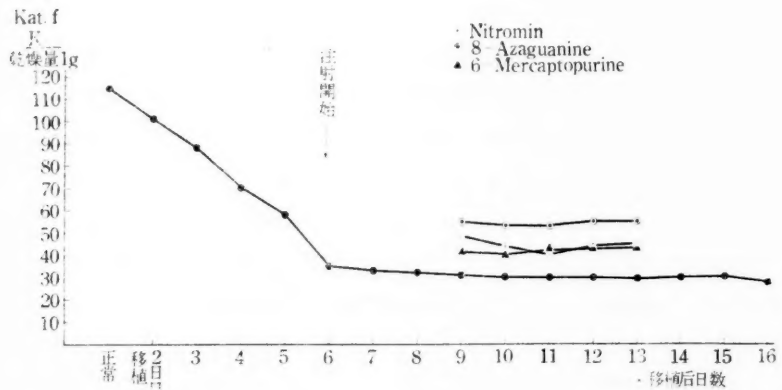
第 2 図 抗癌物質の後期注射の吉田肉腫肝 Kat.f. に及ぼす影響



第3図 抗癌物質の早期注射の腹水肝癌 Kat.f. に及ぼす影響



第4図 抗癌物質の純培養期注射の腹水肝癌 Kat.f. に及ぼす影響



考案：8-Azaguanine や 6-Mercaptopurine の作用は Nitromin のように一般細胞をアルキル化することにより破壊するという如き激烈なものではなくグアニンと競り合うとかグアニン代謝の酵素系に変化を与えるという緩和な作用である。抗癌物質注射により肝 Kat.f. が 8-Azaguanine の場合には注射後も無処置担瘤ラットと同様に低下し 2~3 日おけて平衡あるいは上昇し、Nitromin の場合には肝 Kat.f. の低下は翌日より見られなかった。中原等によればトキソホルモンは癌細胞が生産し体液中に放出され肝に到って肝カタラーゼ作用の低下を惹起せしめその脱落によって恢復すると述べている。抗癌物質の悪性腫瘍細胞発育抑制作用によりトキソホルモンの生産もまた抑制阻止され、従って肝 Kat.f. の低下は停止しあるいは上昇して行くかと考えられる。

結論：〔1〕 正常雌性ラッテ肝カタラーゼ活性度は Euler-Josephson 法で 8~10 月において新鮮組織 1g 当 23.7 乾燥量 1g 当 129.4, 12~2 月においてはそれぞれ 23.2 114.7 であった。〔2〕 吉田肉腫ラッテ肝 Kat. f. は移植後から死亡するまで低下し 1/18~1/20 に達するが、腹水肝癌ラッテ肝 Kat. f. は移植後純培養期まで漸次低下し大体 1/3=1/4 に達しその後死亡するまで殆ど低下しない。〔3〕 早期抗癌剤注射の吉田肉腫および腹水肝癌ラッテ肝 Kat. f. におよぼす影響として、Nitromin では注射後肝 Kat. f. の低下は阻止され注射開始日の値を維持し、8-Azaguanine では注射後も低下し 72 時間後より上昇の傾向を辿り、6-Mercaptopurine の場合は 8-Azaguanine のやや下側の値を以て同様の傾向を示す。就中 8-Azaguanine の影響は腹水肝癌において著明である。〔4〕 後期抗癌剤注射の影響として肝 Kat. f. の低下阻止、上昇傾向は期待できない。(文部省科学研究費による)

附 議

中原和郎：非常に面白く拝聴しましたが、参考のため使用された薬品を正常ラッテに注射してその肝カタラーゼにおよぼす影響を一応調べて置いた方がよいのではないかと思います。

183. 癌組織の組織化学的研究 (第4報)

抗癌剤の癌組織におよぼす影響

青木貞章, 望月 昇, 花房 厚, 橋本良文, 五十嵐完治, 中沢 弘

(慶大病理)

Histochemical Studies on Cancer Tissues. (4th Report)

Effects of Antineoplastics on Cancer Tissues.

TEISHO AOKI, NOBORU MOCHIZUKI, ATSUSHI HANABUSA,

YOSHIBUMI HASHIMOTO, KANJI IGARASHI, HIROSHI NAKAGAWA

抗癌剤による癌の治療過程を追求する目的で、われわれは腹水肝癌、吉田肉腫等にカルチノフィリン (Carzinophilin: 北里研究所・秦藤樹博士創製) を注射して癌組織に起る変化を組織化学的に検討した。腹水肝癌は、その発生母組織と対比するために第三報と同様肝に移植したものをを用い、一部は塗抹標本として用いた。吉田肉腫は主として塗抹標本を用い、一部は大網に生ずる腫瘤を用いた。これらの各例につき、H-E 染色、マロリー染色等を基にして、脂肪、糖原、リボ核酸、アルカリフォスファターゼ、酸フォスファターゼ、フォスファミダーゼ、 α -エステラーゼ、AS-エステラーゼ、 β -エステラーゼ、カタラーゼ、リパーゼ、脱水素酵素、ペプチダーゼ等を組織化学的に追求した。

カルチノフィリン治療実験は第1~第3群に分けて行い、次の如き結果を得た。

第1群：腹水肝癌肝内移植例 13 例及び吉田肉腫腹腔内移植例 4 例についてカルチノフィリン 2500~3000u./kg. を1回皮下乃至腹腔内に注射し、24 時間後に非注射対照例それぞれ 11、4 例とともに撲殺して検索した。対照例についての各所見は第三報において報告したものと全く同一の所見であり、腫瘍組織にて多少とも増加して認められるものは、リボ核酸、フォスファミダーゼ、脱水素酵素、ペプチダーゼ等であり、糖原、酸フォスファターゼ、各エステラーゼ、カタラーゼ等は減少して認められた。注射例においても全くこれと同一の所見が見られ、対照例に比して特に著変は認められなかった。

第2群：腹水肝癌、吉田肉腫を白鼠腹腔内に各2匹宛移植、5日後にカルチノフィリン 2500u./kg を腹腔内に注射し、注射前および注射後経時的に腹水塗抹標本作製、ギムザ染色と対比しつつ検索した。ギムザ標本を見ると、注射後2時間にてすでに腫瘍細胞に原形質の膨化、崩壊が見られ、核濃縮像も認められる。5~10 時間に至ると、変性が進むとともに核崩壊、融壊像等が多く見られる。このように変性せる細胞には、フォスファミダーゼ、ペプチダーゼの減少が見られ、PAS 陽性の多糖類は増加して認められた。

第3群：腹水肝癌肝内移植後7日目の白鼠 18 匹について、カルチノフィリン 2500u./kg. を1日1回9日間連続皮下注射し、最終注射後 24 時間にて非注射対照例 8 匹と共に撲殺、検索した。対照例においては第1群に比して特に変化は認められなかったが、治療例においては肉眼的に対照例の如き巨大結節形成は見られず、小結節が点在するのみであり、その表面が瘢痕性に収縮しているのが見られた。H-E 染色において、治療例の腫瘍細胞は一般に強く空胞状に膨化し、核は濃縮状乃至崩壊状を呈し、その周辺に強く結合組織が増生している。このような古い病巣の周辺に、結合組織増生の少い新しい小病巣が点在してみられるが、この部の腫瘍細胞にも中等度の変性像が認められる。これらについて各染色法を行ってみると、脂肪は前述の膨化せるものに強く陽性であり、対照例に比して極めて強度である。糖原は一般に腫瘍細胞には陰性乃至極く僅かに陽性であるが、腫瘍近接部の健常肝細胞において、対照群ではかなり陰性化が著明であるが、治療群では陽性となり、旧に復している。リボ核酸は、対照群では癌細胞の方が正常肝より強いのに対し、治療群では減少しているものが多く、H-E 標本では一見強い変性像のない癌細胞にもかなりの減少が認められる。アルカリフォスファターゼは対照群では変性部に見られるのみであるが、治療群では変性部はもちろん、一見変性像の強くないものにも陽性であり、さらに線維性となった部分や、その中にある新生毛細血管壁にも強く見られる。空胞状に変性したものでは一般に陰性である。酸フォスファターゼもアルカリの場合と同様変性せるものにかかなり増加する。フォスファミダーゼはこれに反し変性部に減少し、治療群においては減少がやや高度である。各エステラーゼは腫瘍細胞に陰性であるが、変性部に

陽性となる。この傾向は治療群において著しい。カタラーゼ、リパーゼもこれと同様変性部にやや増加してくるが、この傾向は治療群に著しい。脱水素酵素は正常肝に比して腫瘍細胞ではやや増加しているが、変性部は減少し、徐々に消失に傾きこれに比例して脂肪が増加してくる。ペプチダーゼは腫瘍細胞に多く、変性部はさらに多くなるが、治療群では一見変性像のないものにも強陽性となってくる。

総 括

	対 照 群	治 療 群	
		一般的所見	中心変性部
崩壊変性像	一～二	廿～卅	卅
線維増生	—	十～卅	二
脂肪変性	二	廿～卅	卅
糖原	一～二	二	一
リボ核酸	廿	二～廿	二
アルカリフォスファターゼ	一～十	十～廿	廿
酸フォスファターゼ	十	十～廿	廿
フォスファミダーゼ	廿～十	廿～卅	一
α-エステラーゼ	—	一～十	十
カタラーゼ	—	一～十	十
リパーゼ	—	一～十	十
脱水素酵素	廿	二～一	一
ペプチダーゼ	十	十～廿	廿

以上の所見を総括すると表の如くなる。このように癌細胞が変性に陥入ると、ペプチダーゼ、カタラーゼ、各エステラーゼ、酸フォスファターゼ、アルカリフォスファターゼ等は陽性度が上昇するが、これがすべて真の酵素活性度の上昇に由来するものか、あるいは拡散、共染、その他の因子によるものかはおお検討を要するものである。しかし、最近 Berenbom 等は肝細胞壊死の過程で、一部酵素の活性が上昇することを生化学的に認めている。

以上の各所見から、カルチノフィリン連続注射によっておこる変化を対照群に比較してみると、腫瘍細胞の変性崩壊とこれに伴う線維増生が著明にみられるが、これを組織化学的に検討すると、質的には対照群変性部にみられる変化と大差なく、量的にこれが強く起っており、治療によって癌細胞の変性崩壊が促進されるものと考えられている。

184. エールリッヒ腹水癌に弗素のおよぼす影響（第一報）

多田一夫，三宮敏彦，飯田正彦（京都府立医大病理）

On the Influence of NaF on Ehrlich's Ascitic Cancer

KAZUO TADA, TOSHIKO SANNOMIYA, MASAHIKO IIDA

現在弗素については種々なる方面より検討せられ，特に菌科医学上重要なる役割を演じていることは周知のことである。私等は弗素を大量に含有する水質地帯においては癌および結核の発生率が他地区に較べて非常に少ないという河合氏の報告に興味を持ち，腹水腫瘍に弗素が如何なる影響を齎らすかによって今回は特に体重，癌細胞数の変化，および塗抹標本と位相差法によるその形態学的所見の変化を検索した。

材料： エールリッヒ腹水癌移植後 10 日目のマウス，等滲透圧の弗化ナトリウム溶液

方法： 上記マウスの腹腔内に NaF 溶液 0.2 cc を注射し，その後経時的に上記の事項について検索した。

所見： 移植後の体重の変化を便宜上 3 型に分類し 10 日目より急激に増量する I 型，14 日目より漸次減少する II 型，10 日目より減少し始め急激なる変動なく徐々に下降する III 型としたが NaF 溶液注射により，I 型には著明な変化を見るが，II 型，III 型には大した変化を見ない。また癌細胞数については，移植後通常 10 日後より階段状に増加する型と，11 日目に頂点に達し 13 日目に急減し，それより漸次減少する型とがあるが，NaF 溶液を注射すると，すべて漸次減少し，その後 4 時間目より 12 時間目までは漸次増加するが，これより 24 時間目まではゆるやかに減少する。その後再び増加しはじめ，3 日目を頂点として減少し始め，6 日目に最低値を示すが，再び階段状に増加する。しかし比較的早期に死亡するため長期の観察は不能であった。形態学的には NaF 注射後 1 時間目にすでに分裂核細胞においては染色体の不整配列或は膨化を見，2 時間目ではこれらがさらに融合するのが見られたが静止核細胞では大した変化は認められなかった。

総括： 以上の所見より見て，弗素はエールリッヒ腹水癌の分裂を阻害するものと思われる。弗素は通常 72 時間前後で体外に排泄されてしまうといわれるが，細胞数は NaF 溶液注射後 6 日目に急激なる減少を示した。

185. 吉田肉腫に対する水銀化合物の抑制効果 (第二報)

細田寿穂, 篠宮昌衛, 新田 昭, 曾根原俊夫, 宮治清一

(日本専売公社東京病院外科)

The Inhibitory Effect of Mercury Compounds on the Growth of Yoshida Sarcoma (II nd Report)

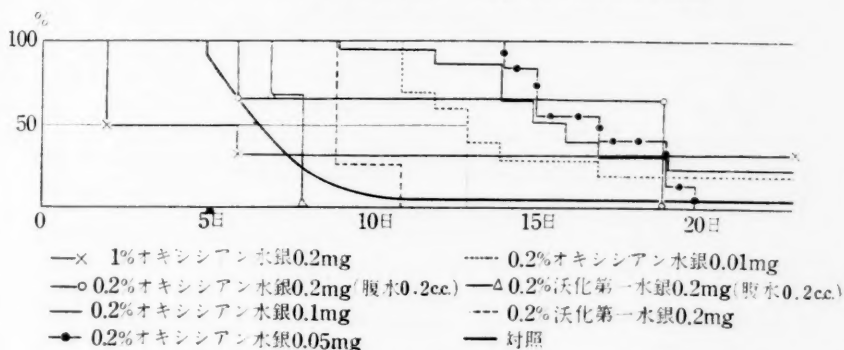
TOSHIO HOSODA, MASAE SHINOMIYA, AKIRA NITTA,
SHIZUO SONEHARA, SEIICHI MIYAJI

前回吉田肉腫に対する水銀化合物経口投与による抑制効果について報告したが、今回は試験管内処理および腹腔内注射による抑制効果とリボ核酸代謝との関連について報告する

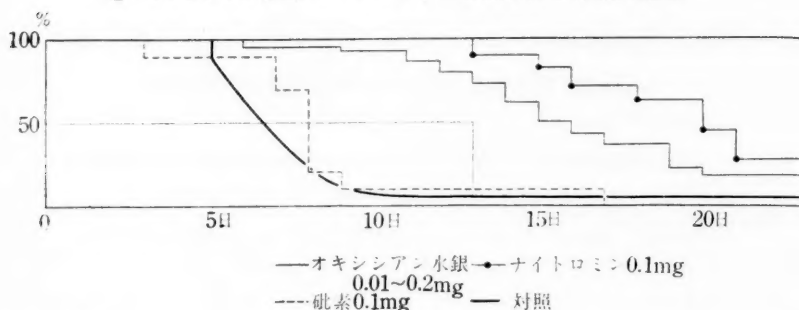
実験方法： 体重 100 g 前後の雄系ラッテを使用し移植後 5~7 日目の腹水 0.1cc~0.2cc にオキシシアン水銀液, 沃化第一水銀液, ナイトロミン, 砒素 (マファルセン) を各種濃度に混和し, 5~10 分間室温放置後ラッテ腹腔内に接種した。またオキシシアン水銀液を混和したものにレ線 50 r~100 r を照射しこれを腹腔内に接種した。なお対照として昨年4月より本年2月までに吉田肉腫の種接ぎに使用したラッテ 140 匹の生存百分率を用いた。

実験成績： 1) 0.2% オキシシアン水銀液 0.005cc (アキシシアン水銀 0.01mg 含有, 10 匹), 0.025cc (0.05mg 8 匹), 0.05cc (0.1mg, 15 匹), 0.1cc (0.2mg, 3 匹) を使用せるものは腫瘍細胞に細胞質の空胞形成崩壊, 染色性の低下, 染色体の凝集散乱, 分裂細胞の減少, 細胞の崩壊, 腹水粘稠性の減少等が見られ生存日数は著しく延長する。特に 0.1mg 投与せるものは約 2 倍の延長がある。1% オキシシアン水銀液 0.2 mg (6 匹) では核の凝集, 細胞質の崩壊等の変化が見られるが, 対照群よりも却って早く死亡するものが多かった。0.2% 沃化

【 オキシシアン水銀と沃化第一水銀使用群の生存百分率曲線

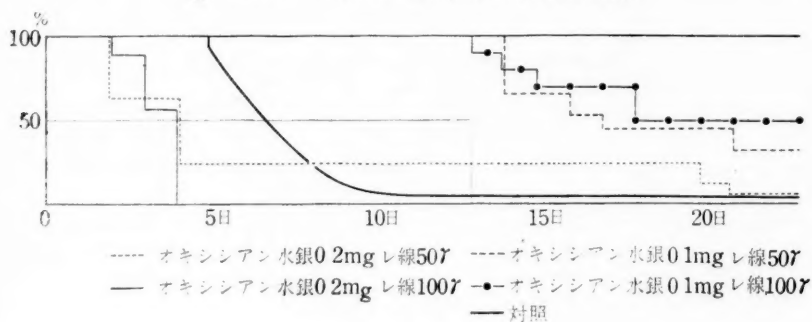


Ⅱ オキシシアン水銀、ナイトロミン、砒素使用群の生存百分率曲線

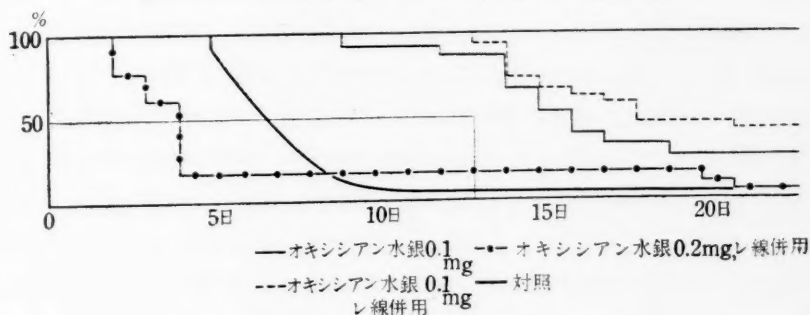


第一水銀液 0.2mg (8 匹) では核の凝集, 細胞質の淡染, 細胞質の空胞形成崩壊等の変化が見られるが対照群と大差なく死亡した。(表 1) 0.1% ナイトロミン 0.1mg (11 匹) では生存日数は著しく延長した。0.1% マフェルセン 0.1mg (10 匹) では対照群と大差なく死亡した。(表 2) 2) 0.2% オキシシアン水銀液 0.1 mg, 0.2 mg を混じたものにそれぞれレ線 50 r, 100 r を併用せるものでは 0.2 mg 投与の方が細胞質の流出, 細胞の崩壊等細胞の変化が著しいものに拘らず却って生存日数は短縮した。(表 Ⅲ) 0.1 mg 投与レ線併用群では対照群に比し著しい延長を見た。レ線併用せるものでは細胞質の空胞形成崩壊, 核の凝集, 細胞崩壊, 細胞染色性の低下等が著明で特に分裂細胞の染色性が悪い。なおレ線併用せざるものに比しやや生命は延長する。(表 Ⅳ) 3) 腹腔内注射吉田肉腫移植後 3 日目に 1 回 (5 匹), 3 日目 4 日目に連続 2 回 (10 匹) 0.2% オキシシアン水銀液 0.2mg を投与した。注射後 30 分で核の凝集, 細胞質の崩壊等をみ, 1 時間では細胞の崩壊等をみる。24 時間後でもほぼ同様な状態である。48 時間では染色性は低下した俣であるが肉腫細胞は増大してくる。72 時間後には染色性も回復し分裂細胞も認められ大体普通の肉腫細胞を認めるようになり対照群と大差なく死亡した。(表 Ⅴ) 要するに水銀剤の影響による肉腫細胞変化は三つの特徴があつて延命効果がある。そ

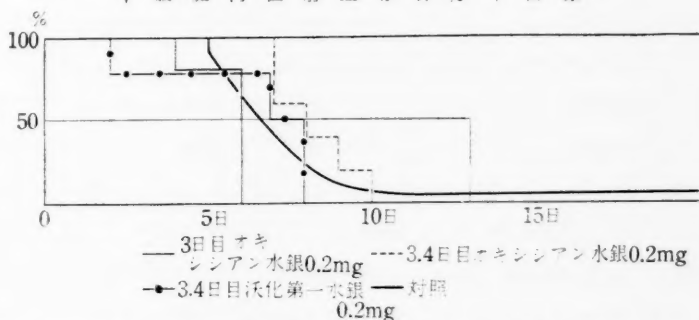
Ⅲ オキシシアン水銀とレ線併用群の生存百分率曲線



IV オキシシアン水銀単独のものレ線併用群の生存百分率曲線



V 腹腔内注射生存百分率曲線



の1は細胞質の空胞形成であってSH基やリボ核酸顆粒との関連が考えられる。その2は細胞質および核の崩壊で、その3は核分裂像の異常である。特に核分裂の各期の細胞質に大小の空胞があることは水銀剤の影響と考えられる。

186. 吉田肉腫細胞におよぼす諸種薬物の影響

(コンゴ赤及びバトリパン青による核染色について)

金木 悟, 藤川春喜 (昭和医科大学薬理学教室)

Effects of Various Compounds on the Yoshida Sarcoma Cells.
 On the Nuclear-staining with Congo Red and Trypan Blue.

SATORU KANAKI, HARUKI FUJIKAWA

无に腫瘍に対して抑制効果があるといわれる薬物について、試験管内で種々の濃度の薬物を吉田肉腫細胞に作用させた後、「死滅細胞染色」といわれる Seyderhelm 氏の核染色法を応用して、核染色率の消長をしらべ、一般に薬物濃度の上昇に伴い核染色率は増加し、遂に 100%

の核染色を示すことを知った。今回はさらに吉田肉腫白鼠の腹腔内に直接注射を行って、薬物が腹水内細胞の核染色率におよぼす影響を検し、また非腫瘍白鼠の腹腔液内細胞についても同様の実験を行って前者と比較し、それぞれの生存日数について観察した。

実験方法：動物は約 100g の雑種白鼠を用い、腫瘍動物は吉田肉腫腹腔内移植後 4 日目にすべて実験をはじめた。薬物は 8-Azaguanine の他はすべて生理的食塩水溶液を、8-Azaguanine は Na 塩の水溶液を使用した。薬物は体重 1 kg につき、生理的食塩水 5cc, Urethane 1,000 mg, 抱水 クロラル 300 mg, 亜硫酸加里 1mg, 8-Azaguanine-Na 200 mg, Nitrogen Mustard (MBA) 1 mg, Nitromin 20 mg を腹腔内に注射し、非腫瘍動物液内細胞および吉田肉腫腹水内細胞について、注射後 24 h までは 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h, 24 h に、その後は 4~5 日まで、毎日 1 回ずつ細胞数並びに核染色率を観察し、腫瘍動物については生存日数をもしらべた。細胞数は腹腔液および腹水についてそれぞれ 1 mm³ 中の有核細胞を血球計算器で算出し、吉田肉腫細胞数は、腹水の塗抹 Giemsa 標本により有核細胞 300 個について吉田肉腫細胞の % を求め、それより 1 mm³ 中の細胞数を計算した。核染色については白血球用メランヂユールの区劃まで腹腔液、または腹水を、これに生理的食塩水にトリパン青およびコンゴ赤を各 0.2% の割合に溶解した混合液を吸引してメランヂユールを満し、軽く振盪混和して、約 15 分後 Thoma の計算室に移し、細胞 300~500 について染色細胞を数え、染色細胞 100 分率を求める。なおこの場合赤血球は除外する。以上の核染色の方法は黒岩氏に準じた。

実験成績：1. 生理的食塩水 5 cc/kg, 細胞数は腹腔液内細胞 (以下 C), 吉田肉腫細胞 (以下 YSC) でともに著変なく、腹水内細胞 (以下 AC) において核染色率の軽微な増加の傾向を示したものもある。

2. Urethane 1,000 mg/kg, C, YSC とともに細胞数は減少して 1 h で最小、以後徐々に増加の傾向を示した。染色率は C, AC とともに増加して 1~6 h で最大のもの多く、以後徐々に減少の傾向を示す。生存日数は延長しない。

3. 抱水クロラル 300 mg/kg, 細胞数は C, YSC とともに減少して 1 h で最小、以後徐々に増加の傾向を示し、染色率は C, AC でともに増加して、1 h で最大となるもの多く、6~9 h でほぼ前値に復する傾向を示した。生存日数は延長しない。

4. 亜硫酸加里 1 mg/kg, 細胞数はともに中等度に減少して C では 3 h, YSC ではで最小となり、以後増加の傾向を示す。染色率は C, AC とともに著明に増加して 3 h 最大となり 6 h で急激に減少し、以後徐々に前値に復する傾向を示した。生存日数は延長しない。

5. 8-Azaguanine 200 mg/kg, 細胞数はともに減少の傾向を示し、C では 1 h, YSC では

1~6 h で最小となり、9~12 h でともに前値に復する傾向を示した。染色率は C では著変なく、AC では軽度増加し、3~6 h で最大となる傾向を示した。生存日数は延長しない。

6. Nitrogen Mustard 1 mg/kg, 細胞数は C では軽度減少して 1 h で最小となり、以後徐々に前値に復する傾向を示した。YSC では著明に減少し、24 h で最小値となり以後徐々に増加の傾向を示した。染色率は C では著変なく、AC では軽度増加し、9~12 h でやや高値を示したが 24 h ではほぼ前値に復する傾向を示した。生存日数は延長する傾向が認められる。

7. Nitromin 20 mg/kg 細胞数は C は軽度減少し、1 h で最小となり、以後増加の傾向を示す。YSC は MBA と似た曲線で著明に減少、2 日で最小、以後極めて徐々に増加の傾向を示す。染色率は C、AC とともに軽度増加し、C では 6~9 h、AC では 9~12 h で最大となり、以後減少の傾向を示した。生存日数は明かに延長する傾向を示す。

総括：「死滅細胞染色法」といわれる Seyderhelm 氏法を腹腔液内細胞および腹水細胞に応用して核染色率を、さらに細胞数および抑制効果（生存日数）を検した。Urethane、拘水クロラル、重硫酸加里では C、YSC とともに細胞数は減少し、染色率も C、AC とともに増加することは、これらの薬物が腫瘍細胞並びに正常細胞に対して同様に障害を与えるものと思われる。Nitrogen Mustard および Nitromin では、YSC は著明に減少し、AC に比し、C の染色率の程度が軽度で、腫瘍動物の生存日数の延長を見ることは、これらの薬物が正常細胞に対するよりも強く腫瘍細胞に作用するためと考えられる。また 8-Azaguanine の C および AC の関係についても同様なことが考えられる。核染色率は細胞数が最も減少するとき増加し、最大値を示すものが多く、その程度と抑制効果との間に何等関係は認められなかった。

187. 悪性腫瘍の化学療法に関する研究（第Ⅷ報）

種々なる色素の腫瘍細胞に対する作用

織田卿一、佐藤富貴子（福島県立医科大学大里内科）

Study on the Chemotherapy of Malignant Tumors. (VIII)

Effects of Various Dyes on Tumor Cells

KEIICHI ODA, FUKIKO SATO

Weidenreich, 杉山氏等の超生態法を改変して種々なる色素の腫瘍細胞に対する直接的影響を観察した。実験方法は前報癌 45 巻に記述した。腫瘍は Ehrlich マウス腹水癌を使用した。色素は Dr. K. Hollborn & Schöne/Leibzig 製で、水およびアルコール溶性のもの 160 種

であり、色素系別には Nitro 系 2; Azo 系 33; Triphenylmethan 系 34; Azin 系 12; Oxazin 系 6; Thiazin 系 9; Akridin 系 2; Chinon および Keton 系 14; Xanthen 系 13; Indigo 系 3; 混合色素 13; 天然色素 13; 無機色素 3; その他 3 である。

寒天溶液 1c.c. 当りの色素含有量が 12γ 以下で細胞の変性を示すもの 34 種、有効濃度 60 γ/c.c. 以下のもの 29 種、120γ/c.c. 以上のものが 97 種あった。(表中 * 印の欄は代表的なも

12γ/cc 以下の濃度で変性を 起す色素	60γ/cc 以下の濃度で変性を 起す色素	120γ/cc 以上の濃度で変性を 起す色素
(Nitro 系)	(Nitro 系)	(Nitroso 系)
Aurantia	Naphtylamingelb	Naphtolgrün
(Azo 系)	(Azo 系)	(Azo 系)*
Naphtazurin	Metanilgelb	Azorubin
(Triphenylmethan 系)	Metachromgelb	Bismarckbraun
Aethylviolett	(Diphenylmethan 系)	Congorot
Brilliantreinblau 8 G extra	Auramin	Orange G
Dahlia	(Triphenylmethan 系)*	Trypanrot
Gentianaviolett	Brillantblau grünlich	Vitalneugelb
Malachitgrün	Korallin alkohollös.	(Triphenylmethan 系)*
Viktoriaiblau B		Anilinblau
(Azin 系)	Malachitgrün La	Fuchsin
Janusgrün	(Xanthen 系)*	Isaminblau puris
(Oxazin 系)	Bengalrosa	Lichtgrün
Brillantkresylblau	Cyanosin wasserlös.	Wasserblau
Nilblau sulfat	Eosin. H alkohollös.	(Xanthen 系)*
(Thiazin 系)*	Fluorescein	Eosinorange
Giemsa original Azur I	(Azin 系)	Pyronin
Methylenblau	Azokarmin	Rhodamin B
Toluidinblau	Methylenviolett	(Azin 系)*
(Chinon 及 Keton 系)	Phenosafranin	Azokamin
Alizarindunkelgrün	(Oxazin 系)	Neutralrot
Indophenol	Capriblau	(Chinon 及 Keton 系)*
(天然色素)*	(Akridin 系)	Alizarincyanin
Haematein H	Akridinorange	Alizarinrot S
Haematoxylin hell	Phosphin n. Schmacher	Alizarinsaphilor
	(Chinon 及 Keton 系)	(Indigo 系)*
	Antracenblau	Indigokarmin
	(天然色素)*	(天然色素)*
	Orcein pür n. Unna	Karmin sico n. Best

ののみを掲げた) すなわち一般に塩基性 Phenylmethan 系、窒素を核中に含む Azin, Oxazin および Thiazin 系は微量で変性を示すものが多く、反之酸性 Azo 系, Phenylmethan 系および Xanthen, Chinon 系の色素は一般にその作用微弱といへる。

変性過程の様式と色素の種別との関連については、酸性 Typhenylmethan 系および酸性 Azo 色素は相当高濃度まで原形質、核に軽度の萎縮を見るのみであり、さらに高濃度において核は融解し、原形質は核周辺に少数の空胞を生じて他は無構造平板な凝固状を呈するに到る。Azo 系の Trypanrot ; Phenylmethan 系の Lichtgrün, Wasserblau 等は著明である。反之塩基性 Phenylmethan 系色素の一部 (Aethylviolett, Auramin), Thiazin 系 (Giemsa Azur I, Methylenblau, Toluidinblau 等) および Oxazin 系 (Brillant-kresylblau, Nilblau 等) の大部分さらに Haematein, Haematoxylin の類 (12 γ/c.c. 以下の濃度で変性を示す色素の大半) は低濃度ですでに核網の濃縮と核周辺部原形質の好塩基性退行を示し、次で核網の融解、核周辺部原形質の細空胞化が起り、この空胞は相連って美麗なレース模様となり、さらには崩壊する。これ等の色素の大部は著明な Metachromasie を呈した。第三に比較的 low 濃度で萎縮像が現われ次で核網の濃縮融解に伴い原形質は粗粒となり、不定の空胞を形成し、さらに進行すれば原形質は破壊され核とともに強く萎縮する。Xanthen系の大部分, Akridin 系および Triphenylmethan 系の塩基性色素の大部分がこの変性様式を示す。

以上により、超生態の状態における Ehrlich 癌細胞は、塩基性 Triphenylmethan, Oxazin, Thiazin および Azin 系色素の多くのものに極めて容易に侵され、また酸性色素には一般に高濃度において変性を呈し、かつそれぞれはかなり特徴ある変性様式をとることを認めた。

188. MTK-肉腫 III の腫瘍細胞に対する GT-41 (Myleran) の影響 (予報)

加納恭子, 田中達也 (北海道大学理学部動物学教室)

Effect of GT-41 (Myleran) on Tumor Cells of the MTK-sarcoma III.

KYOKO KANO, TATSUYA TANAKA

1. 4-Dimethanesulfonyloxybutane (GT-41 あるいは Myleran) については最近白血病に対する著しい抑制作用が報告されて注目されつつある (Haddow and Timmis 1953). われわれは本薬品の腫瘍細胞に対する作用機構を細胞学的に研究し、かつ制癌効果を検べるために MTK-肉腫 III を用いて実験を行った。GT-41 は水、アルコール、生理食塩水、葡萄糖溶液のいずれにも不溶であるため脊椎穿刺針を用いて結晶のまま腹腔内に注入した。投与にあたっては主に移植後 2 日目より 1 日 1 回、体重 100g あたり薬品 1mg を 3~4 回連続注入する方法をとった。

GT-41 の作用はホドフィリン系の薬品（牧野・田中 1953, 田中その他 1955）のように、投与後急速にかつ著明に認められるものではない。多くの場合、分裂細胞に対する傷害作用が極めて弱く、薬品投与終了後も分裂細胞の多数は正規な分裂過程を示すことはこの薬品の特異的作用とみなされる。しかし、作用が現れた例では、分裂後期における染色体の遅滞、放出、染色体橋形成等の異常のみがやや高頻度を示した。一方、生体観察を行うと、細胞内顆粒、特にミトコンドリアの崩壊および脂肪粒の出現が漸次顕著となり、ついには細胞の破壊へと導かれる。細胞分裂頻度も次第に低下して行く。GT41 の作用は緩慢に進行するため、移植後 5~7 日の腹水において崩壊細胞が増加し組織反応も強くあらわれてくる。その後細胞数は激減するが、腫瘍細胞の完全な消失は認められず、残存する種族細胞の再増殖が宿主の腫瘍死をもたらした。しかしながら宿主の生存期間はかなり延長された。

以上の結果より、GT-41 は細胞分裂毒ではなく、細胞の代謝機能を障害する作用を有するものと考えられる。しかしながら MTK-肉腫 ■ に関する限り完全な制癌効果を得ることはできなかった。

（文部省科学研究費による）

189. ω -ブロムエチルベンゾトリアゾルの吉田肉腫に およぼす影響について

山口 寿, 寺下権治, 柴田一信, 倉堀知弘, 加藤貞武, 吉村嘉男

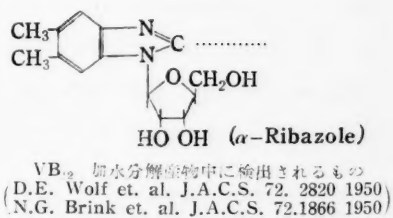
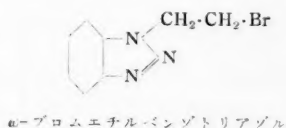
（阪大癌研内科, 大日本製薬研）

Effect of ω -Bromethylbenzotriazole on Yoshida Sarcoma

HISASHI YAMAGUCHI, NARAZI TERASHITA, KAZUNOBU SHIBATA,
TOMOHIRO KURAHORI, SADATAKE KATO,
YOSHIO YOSHIMURA

吉田肉腫に対する種々の化合物の影響については従来から多数報告されているが今回私共は ω -ブロムエチルベンゾトリアゾルを用いて実験を行った。従来癌および白血病患者における血中 $V.B_{12}$ 量の増加に関しては 2~3 報告されており、また吉田肉腫動物の腹水中 $V.B_{12}$ 量がナイトロミン投与により減少することが知られている。なお $V.B_{12}$ が細胞質中小顆粒あるいはミトコンドリアに多いといわれ $V.B_{12}$ が細胞内において物質代謝に何等かの役割をなすものと考えられている。われわれは $V.B_{12}$ 加水分解産物中に 1- α -D-ribofuranosido-5-6-dimethylbenzimidazole (α -ribazole) を生ずるものがあるといわれていることより、 ω -ブロムエチルベンゾトリアゾルが吉田肉腫細胞における $V.B_{12}$ の活動に何等かの二次的抑制効果を示

すのではないかと考えて本実験を行ったのである。



α-ブロムエチルベンゾトリアゾル（以下トリアゾルと略す）は融点 116°C の白色粉末でアルコール、エーテルに可溶性なるも水には難溶性である、動物実験にあたりトリアゾルを生理的食塩水にてホモゲナイズして用いた。致死量決定後、吉田肉腫移植動物について最有効量を決定し吉田肉腫動物腹水中の細胞に対するトリアゾルの影響を形態学的に観察し、併せて D. N.A. 量を測定し、これらをトリアゾルの吉田肉腫移植動物の生命延長に対する効果と併せてトリアゾルの吉田肉腫におよぼす影響を觀んとしたのである。

実験成績： 致死量測定実験として体重 20g 前後の成熟雌性マウスを用いトリアゾルを腹腔内に注入し 24 時間以内の死亡判定による 50% 致死量を測定した。算出には Behrens-Kärber の公式を用い、LD₅₀=275mg/kg を得た。以上よりマウスに対するトリアゾルの毒性は 8-アザグアニンの約 5 倍強であることがわかった。次に雑種 80~100g のラットを用い、吉田肉腫移植後第 3 日に腹水採取し吉田肉腫細胞を確認せるものを用いて実験を行った。すなわち 6 匹をもって 1 群とし 6 群をもってスクリーニングテストを行い、トリアゾル 40mg/kg 腹腔内注入群において、生理的食塩水注入対照群に比し、約 4 日~6 日の生命延長が認められた。80mg/kg 注入群および 40mg/kg 注入群においては約 4 日の生命延長が見られた。われわれは 40mg/kg トリアゾル注入が最有効量であるとして以下の実験を進めた。

吉田肉腫接種後第 5 日の実験動物 4 匹を 1 群とし吉田肉腫動物腹水内の浮游細胞について観察を行った。対照には生理的食塩水をトリアゾル 40mg/kg と同量に注入した。40mg/kg 注入群において最も著しい変化のみられたのは、本剤注入後、12 時間乃至 48 時間後のものであり対照群に比較して核の部分的濃縮、細胞内顆粒の増加、染色体の凝集、等が見られたがこれらの傾向は注入後 6 時間目のものにおいても観察せられた。なお 96 時間以後のものにおいても原形質の一部流出するもの、上述の所見を呈するものが見られた。80mg/kg 注入群においては 6 時間後において原形質の一部流出するもの、細胞内顆粒増加、核の部分的な濃縮を来すものが見られた。72 時間後 96 時間後においては肉腫細胞以外の半球より由来せるものと考えられる大喰細胞、および小型肉腫細胞の多量出現するものが見られたが、これは 40mg/kg

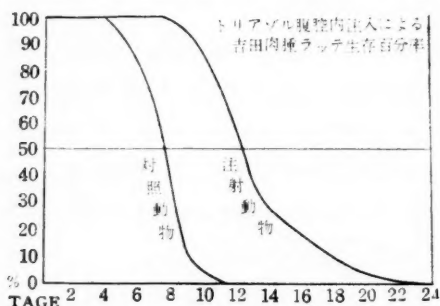
のものに比しその程度が強かった。なおわれわれは細胞の変化を見ると同時に D.N.A. 量の時間的な消長について実験を行った。実験動物にトリアゾル注入後、時間毎に腹水 0.5cc を採り、Schneider 法に基き D.N.A. を抽出した。対照として生理的食塩水を注入せるものより同じく腹水 0.5cc を採り D.N.A. を抽出した。定量にはデフェニールアミン反応を利用し比色定量を行った。トリアゾル注入時より 72 時間後、96 時間後、120 時間後において対

D. N. A. 量

注 射 前		208 × 10 ⁴ 放/cc	188.4 r/cc	0.91 r/細胞数 × 10 ³	備 考
48時間後	活 水	248	214.2	0.87	
	40 mg/kg	270	178.4	0.66	
72 "	活 水	230	201.8	0.88	
	40 mg/kg	396	239.3	0.61	
96 "	活 水	278	218.5	0.80	
	40 mg/kg	898	309.3	0.34	腹水量著明に減少
120 "	40 mg/kg	860	334.2	0.39	腹水量著明に減少

照と比較して腹水の減少すると同時に各例測定値平均の D.N.A. 量と腹水 1cc 中細胞数との比の値の低下が見られた。次にわれわれは吉田肉腫移植実験動物の生存日数に対するトリアゾ

吉田肉腫移植トリアゾル40mg/kg注射



ルの効果を観察し表の如き成績であった。

すなわち対照動物が6日～9日間に90%が死亡するのに対し、トリアゾル40mg/kg、1回注入例においては10日～14日の間に死亡するものが多かった。すなわちトリアゾルによる生命延長の効果は約4日～5日であると考察できる。生命延長の効果ありと認められたラッテを死後剖検せる結果、腹水は粘潤にして少量である以外は対照動

物に比し著しい所見の相違を認めなかった。

以上より ω -ブロムエチルベンゾトリアゾルは D.N.A. 量の消長に関してはなお実験を進めなければ確実なことはいい得ないがわれわれの期待せる型に延命効果がなかったとはいえ成る程度の効果を示し、吉田肉腫細胞に対しては相当の破壊の効果を示した。今後これらの Compounds について実験を進めたいと考えている。なお薬剤の合成は大日本製薬株式会社研究部の加藤博士、吉村学士によったものである。

190. エー ルリッヒ癌に現われたナイトロミン抵抗性系統

石原隆昭, 吉田俊秀 (国立遺伝学研究所)

Nitromin-Resistant Line Developed in the Ehrlich Ascites Carcinoma

TAKAAKI ISHIHARA, TOSIHIIDE H. YOSIDA

腫瘍細胞の制癌物質に対する抵抗性は医学および生物学上の極めて興味ある問題である。筆者等は昨年来抵抗性の発現機構を明らかにする目的をもってエー ルリッヒ癌のナイトロミン抵抗性系統の樹立を試みた。実験方法はナイトロミン (メチル・ビス (β -クロロエチル) アミノエタナール) を食塩水溶液 (0.65mg/ml および 1.25mg/ml) となし、その 1cc を試験管内に入れ、それにエー ルリッヒ癌細胞の 5×10^6 を混合し 20°C で 1 時間処理した。その処理液の 0.2cc をネズミの腹腔内に注射し陽性個体の腫瘍細胞に同様な処理を繰返した。

実験の結果 SL-6 および RL-I というナイトロミン抵抗性系統をえた。一方ナイトロミン処理を行わない対照区の系統の 1 個体から RL-II という抵抗性系統をえた。Normal line (対照系統) においてはナイトロミンの 0.312 mg の腹腔内注射によって腫瘍細胞の顕著な減少と崩壊が現われる。抵抗性系統はこれに反して腫瘍細胞の減少も少く、形態的变化もほとんどない。抵抗性の発生は試験管処理 2 回で現われはじめ、3, 4 回と処理を繰返すことによって抵抗性の増強が現われて来る。5 回処理においては、今まで完全に腫瘍細胞を殺した所の 1.25 mg/ml の 1 時間処理にも生存しうる細胞が現われた。抵抗性は処理回数の最も多い SL-6 が最も強く、RL-I がこれに次ぐが、後者は実験個体によって抵抗性にかなり大きい変異が見られる。RL-II は最も弱いが対照系統に比較すると明らかに強い抵抗性をもっている。これらのナイトロミン抵抗性系統の細胞が他の薬品に対しても抵抗性を示すかどうかをエトオキシエチール、アクリフラビン、ウレタン、 H_2O_2 およびコルヒチンの 5 種の薬品を用いて検討した。実験の結果ナイトロミンの近似物質であるエトオキシエチールには抵抗性が示された。これに反してアクリフラビン、コルヒチン、 H_2O_2 には全く抵抗性はみとめられなかった。アクリフラビンにおいてはナイトロミン抵抗性系統は対照系統に比してかえって薬品に対する感受性が增加している。ウレタンは抵抗性系統および対照系統の両者とも顕著な影響は見られなかった。抵抗性系統と対照系統を核学的に検討したが認められるべき差違は見られなかった。

以上の実験結果を総括するとナイトロミン抵抗性は RL-II のようにナイトロミン処理を行わないものにも現われることと、ナイトロミンの処理回数を多くすることによって抵抗性の増強が見られることの両者から考えて淘汰が抵抗性の発生の主要の原因と考えられる。ナイトロ

ミン抵抗性系統はナイトロミンに近似物質に対しては **Cross-resistance** を示した。他薬品に対しては抵抗性を示さない。ナイトロミンの抵抗性はナイトロミンおよびその近似物質のみ抵抗するような特別な機構が存在し、他の薬品には独立なものと考えられる。

(文部省科学研究費による)

附 録

中原和郎: お話しの Resistant Line を正常ラッテに返して数代経ったらまたもとの Normal Line と同じような抵抗性を示すようになるかどうか?

石原隆昭: 移植世代ともに抵抗性を失うようなことはなく安定した状態で保持されている。

191. 各系腹水腫瘍に対する Nitromin および Sarkomycin の効果

大星章一, 青木一夫, 櫻庭 司, 石倉豊生, 吉田 忠, 佐藤政雄

(青森県立中央病院, 臨床病理部)

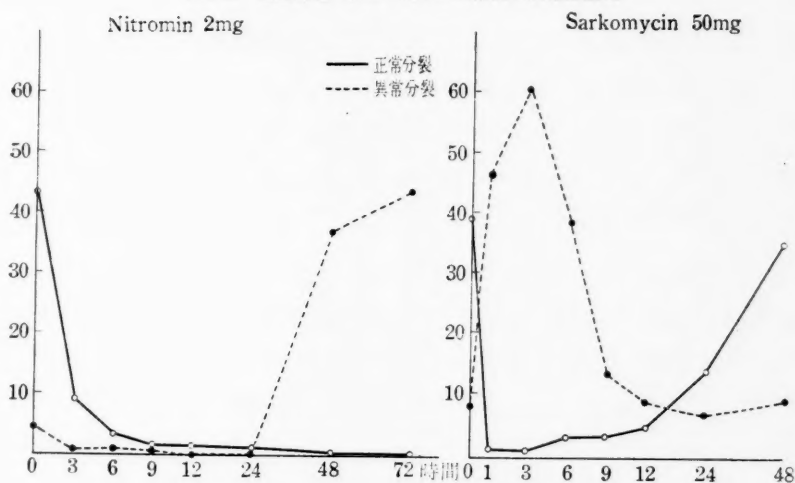
Effect of Nitromin and Sarkomycin on Some Ascitic Tumors

SHOICHI OBOSHI, KAZUO AOKI, TSUKASA SAKURABA,
TOYOO ISHIKURA, TADASHI YOSHIDA, MASAO SATO

弘前肉腫(淋巴肉腫), 白濁肉腫(細網肉腫)の二種の異なる腹水腫瘍を用いて Nitromin および Sarkomycin の抗腫瘍性を検索した。(以下 Nitromin を N., Sarkomycin を S. と略記する。)

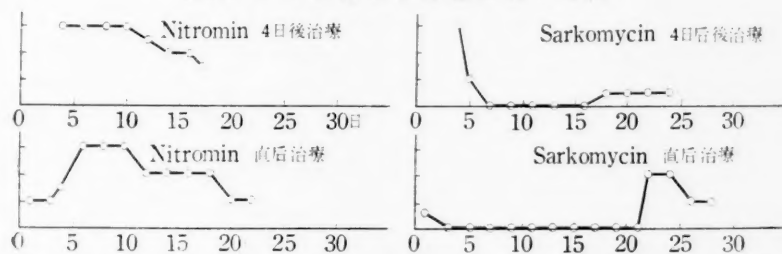
〔1〕 N. および S. の腫瘍細胞ごとに染色体におよぼす影響(第1図): 主として弘前肉腫を用い、移植4日後腫瘍細胞の腹水中純培養状態時に N. 2mg (2例), S. 50mg (4例)の生食水稀釈液 0.5cc を一回腹腔内に注入し、以後経時的(1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72 時間後)に腹水を採取し、塗抹 Giemsa 染色によって静止核細胞を、Acetic gentian violet 染色によって染色体の変化を追求した。N. による変化は小林(1952), 皆瀬(1953)の吉田肉腫における実験成績と一致し、注射12時間後までの分裂細胞の著減、24時間以後の巨細胞形成、異常分裂の増加(染色体の断裂散乱、凝集、橋形成等)が特徴的であった。S. 注射5分後から12時間までほとんどすべての分裂核に主として染色体の融着、膨化短縮、球状化が見られ、静止核細胞も核質凝集、核膜消失、核質の原形質内流出等の変性を来して崩壊する。6時間後に少数の正常分裂像が出現し漸次増加して24時間後には変性細胞を混在してはいるがほぼ注射前の状態に復帰する。以上の成績から N. の抗腫瘍性は分裂機転に特異的に作用することに求められしかも知れなくも持続的である。これに反して S. は分裂、静止を問わず直接腫瘍細胞に作用して変

第1図 腫瘍細胞 2,000 個中の正常及び異常分裂数

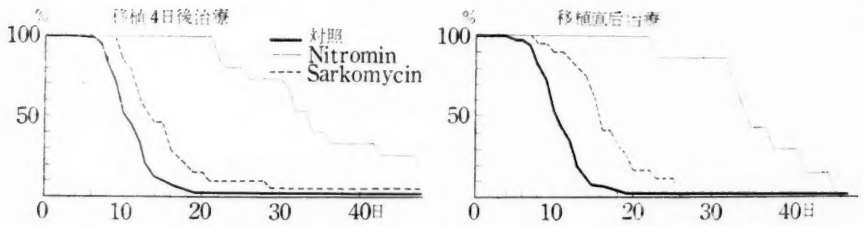


性崩壊せしめるものと考えられ、その作用は一時的である。〔Ⅱ〕 弘前肉腫に対する N. および S. の治療効果対照例 66 中自然治癒 1 例、最長生存 20 日、平均生存日数 11.2 日、よって 20 日以上生存せるものを治療による延命と見做した。腹腔移植 4 日後および直後乃至 24 時間後の 2 群に分けて治療を開始した。治療方法は連日使用に耐える最大量、N. 0.5mg 100 g., S. 30mg 100g. の一日一回連日腹腔内注射を行い、毎日腹水を採取して腫瘍細胞の増減を検した。N. 連日治療 16 例では 4 日後、直後ともに全例腫瘍細胞は腹水中から消失して 100% 延命したが (0.1mg./100g. 投与 3 例を含む)。その中 14 例において 20~30 日後から治療中にもかかわらず腫瘍細胞が腹水中に再び増殖して腫瘍死を免れ得なかった。N. の 2~4 日毎の間歇治療を行った 6 例中、3 日毎に注射した 3 例のみ完全治癒した。S. 治療を行った 7 日後 3 例、4 日後 16 例、1 日後 13 例、直後 8 例計 40 例中、治癒 2 例、延命 6 例を認め、他はいずれも腹水腫瘍の減少乃至消失を来すが腫瘍死を免れ得なかった。(第 2 および 3 図)

第2図 弘前肉腫腹水腫瘍細胞の増減

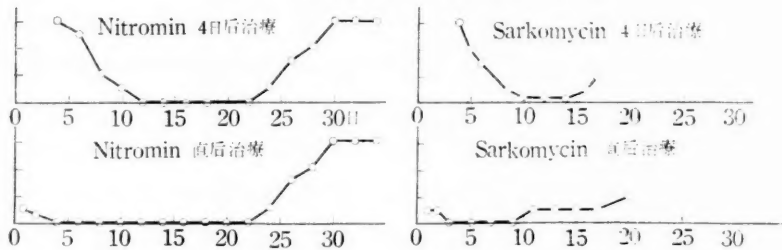


第3図 弘前肉腫生存者百分率曲線移植4日後治療

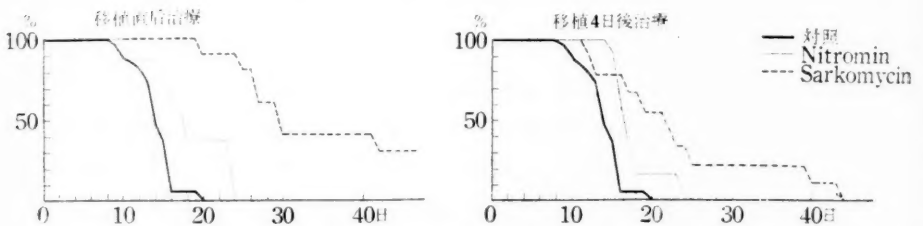


〔Ⅲ〕 白濁肉腫に対する N. および S. の治療効果；対照 25 例中最長生存例は 20 日，平均生存日数 14.2 日。よって 20 日以上生存したものを延命と見做した。実験方法は弘前肉腫におけると同様であるが，N. は移植4日後のみならず直後から治療を開始しても腹水腫瘍細胞を減少せしめず対照と同様の経過を辿って全例腫瘍死した。延命は4日後 12 例中 2 例，直後 9 例中 3 例に認められたに過ぎない。S. はこれに反して4日後，直後ともに腹水腫瘍細胞をほとんど消失せしめ，延命効果は4日後治療9例中5例に，直後 11 例中 10 例に認められ，その中長期間治療を継続した4例は完全に治癒した。（第4および5図）〔Ⅳ〕 弘前肉腫の N.

第4図 白濁肉腫腹水腫瘍細胞の増減



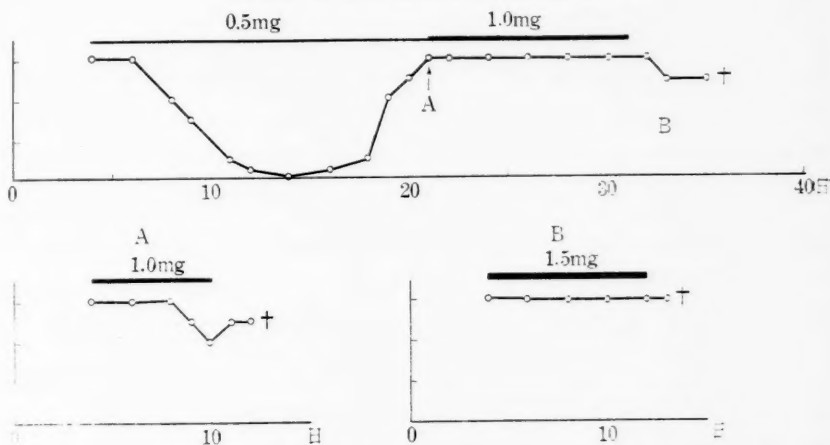
第5図 白濁肉腫生存者百分率曲線



耐性について；弘前肉腫の N. 治療において腫瘍細胞は一時腹水中から消失するが，治療継続中にもかかわらず 20~30 日後に再び腹水中に増殖し，この際 N. を2倍に増量しても無効であった。このような再発例 6 例について腫瘍細胞を他の鼠に移植し，直後および4日後から

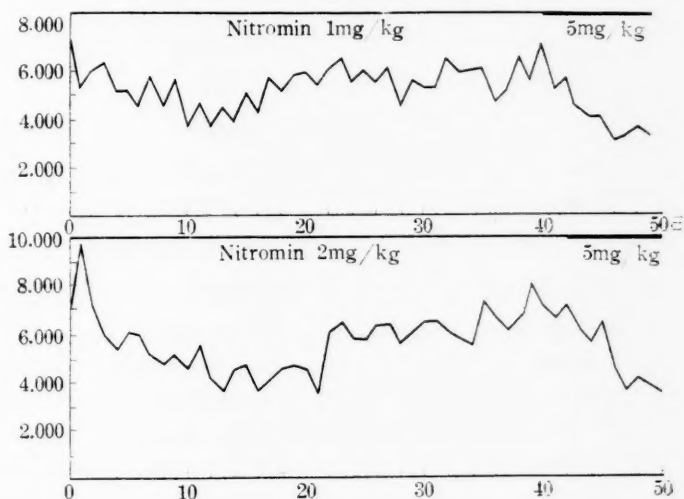
N. の腹腔内連日注射を行ったが、休薬後再発した1例を除く5例において N. の治療効果は弱く、腹水腫瘍細胞は消失せず延命効果もなく腫瘍死をとげ、N. に対する腫瘍細胞の耐性とすべき現象を認めた。(第6図) 0.1mg/100g. 投与2例も 1mg/100 g. に対して耐性を示

第6図 弘前肉腫の Nitromin 耐性



し、耐性獲得には使用した N. の量よりも継続日数が重要な役割を果たすことを認めた。この耐性を示した5例の中から高度耐性を示した一系統を分離、累代移植を続け、今日まで約5カ月、25代におよんでいるが N. に対する耐性は減弱することなく保持されており S. および

第7図 Nitromin の家兎白血球数に及ぼす影響



Actinomycin に対しては原株と同様の感受性を示した。耐性株は細胞学的、生物学的性状において感性株との間に差異を認め難い。〔V〕 N. の家兔白血球数におよぼす影響 (第7図); 健常家兎4匹を用い、N. 1 mg/kg (2例) および 2 mg/kg (2例) の連日皮下注射を継続し毎日白血球数を検査した。全例 10~20 日後に最低値 (3,000 台) を示し以後注射継続中にもかかわらず漸増して 25~30 日後には旧値に復した。次いで 5 mg/kg 注射により再び白血球減少を来した。この現象は薬剤に対するいわゆる慣れの現象であるが、腫瘍細胞の N. 耐性と時期を同じくして出現することは両者が本態的に同一の現象と考えられる。

結論: (1) N. および S. はともに抗腫瘍性を有するがその作用機転を異にする。(2) N. は弘前肉腫に対しては有効であるがF12肉腫に対してはほとんど無効。S. はこれに反して弘前肉腫にはほとんど無効であるがF12肉腫に対して有効である。このことは癌治療においても感染症治療と同様抗腫瘍スペクトラムを想定せねばならぬことを示している。(3) 弘前肉腫の N. 治療において結局腫瘍死を免れ得ないのは腫瘍細胞の N. に対する耐性獲得によるものであり、連日投与法よりも間歇投与法の方が好成績をおさめた。(4) 白血球も腫瘍細胞と同様 N. に対して抵抗性を獲得するもので、N. による白血球減少は一時的である。

附 議

石館守三: 腫瘍細胞は Nitromin に対し耐性を帯びる問題についてはわれわれも少しく実験している。私どもは Nitromin の作用機作から考えて動的な耐性附与と考えるよりも腫瘍細胞の細胞膜の形態的または成分的な多少の差からくるのであらう。

192. Nitrogen Mustard, Nitromin および TEM の各種 ラッテ腫瘍 DNA におよぼす影響

近藤達平, 山内 弘, 中里博昭

The Influence of Nitrogen Mustard, Nitromin, and TEM on the DNA (Desoxyribonucleic Acid) of Various Kinds of Tumors.

TATSUHEI KONDO, HIROSHI YAMAUCHI, HIROAKI NAKAZATO

(IInd Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine)

When we use carcinostatic compounds such as nitrogen mustard, nitromin, or TEM clinically, some of them prove effective while others prove ineffective, depending on the kinds of tumors. The same thing goes for rat tumors. From this standpoint, the difference in effect of nitromin on these tumors was studied with a view to finding out what is responsible for effectiveness or otherwise of these carcinostatic compounds. When we gave nitromin to the Yoshida-sarcoma,

the ascites hepatoma, and the Takeda-sarcoma and examined the change of cell counts and mitotic rate, we found a most distinct diminution of them in the Yoshida-sarcoma, but the Takeda-sarcoma showed least change. So we investigated, first of all, the DNA properties of these tumors.

When we studied the depolymerization effect against DNA by the serum of patients with tumors, we found the effect was reduced to about half that of normal human being, but on the contrary in case of tumor transplanted animals it was increased. For example, it was weakest in the normal rat followed by the Yoshida sarcoma, and it became stronger in order of the ascites hepatoma and the Takeda sarcoma. Then we injected nitromin 10 mg/kg into these animals with tumors and examined the depolymerization 48 hours thereafter. It was found reduced in each case. That is to say, the more effective nitromin was, the weaker serum depolymerization was against DNA, and loading of nitromin reduced this action.

And dephosphorylation of DNA was compared by serums, livers, and ascites tumors of these rats. The dephosphorylation from DNA by ascites tumor was weakest in the Yoshida sarcoma, and strongest in the Takeda sarcoma. But when we injected nitromin to these animals, the dephosphorylation became stronger in the Yoshida sarcoma, slightly weakened in the ascites hepatoma and most distinctly weakened in the Takeda sarcoma.

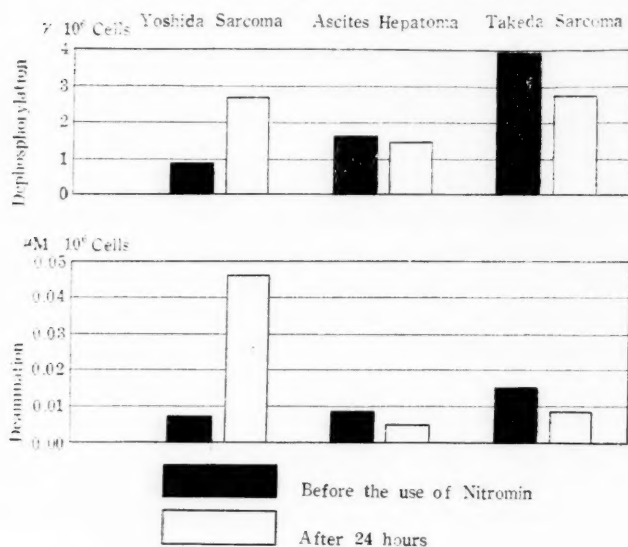
In this case we measured ammonia and found the same relation to exist there. Namely, the more effective nitromin was, the weaker dephosphorylation and deamination activity by tumor tissue against DNA were, and when we used nitromin on these rats, the more effective nitromin was, the more strengthened dephosphorylation and deamination were.

Next we extracted DNA from these ascites tumors and compared the properties.

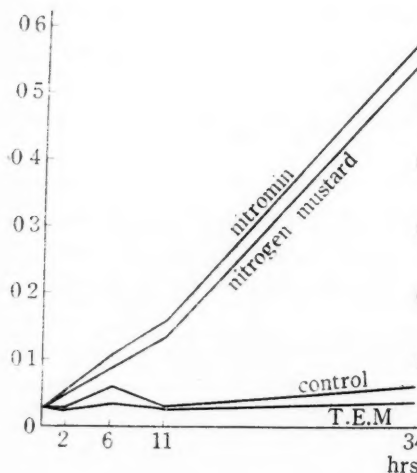
Before this experiment with extracted DNA we made TEM, nitrogen mustard and nitromin act on DNA and compared their activities of producing acid soluble substances from DNA and found that the change to acid soluble substances was most marked with nitromin, followed by nitrogen mustard, and TEM did not exert influence.

And then we examined the activities of TEM, nitromin, and nitrogen mustard producing acid soluble substances from these samples of extracted DNA and found that nitromin and nitrogen mustard influenced the Yoshida sarcoma DNA distinctly but that the Takeda sarcoma DNA showed strong resistance to it, and especially in case of nitrogen mustard the difference of actions on these tumor DNA was remarkable. In this case the diphenylamine reaction of acid soluble part of DNA showed a marked difference between the two kinds of tumors. Such

Dephosphorylation and Deamination from DNA by various kinds of tumors. (The Influence of Nitromin 10mg/kg)

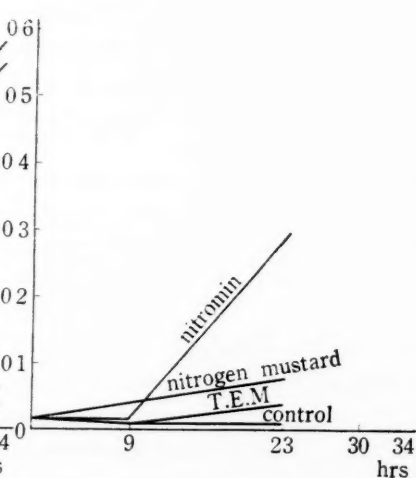


Diphenylamine reaction of acid soluble fraction



The influence of TEM, Nitromin, and Nitrogen mustard on DNA, extracted from Yoshida Sarcoma.

Diphenylamine reaction of acid soluble fraction



The influence of TEM, Nitromin, and Nitrogen Mustard on DNA, extracted from Takeda Sarcoma.

relationship was confirmed also by a spectrophotometrical examination.

Conclusions: 1. The more effective nitromin is for rat tumors, i.e. the Yoshida sarcoma, the ascites hepatoma, and the Takeda sarcoma, the weaker depolymerization, dephosphorylation, and deamination against DNA by serums or ascites tumors of these rats are. But when we make nitromin act on these tumors, the more effective nitromin is to them, the stronger dephosphorylation and deamination are.

2. When we extract DNA from these tumors and make nitromin, nitrogen mustard, or TEM act on them, a change of DNA to acid soluble substances becomes more active and the increase of diphenylamine reaction in the acid soluble part of DNA is remarkable, in a nitromin susceptible tumor.

(文部省科学研究費による)

193. 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する 実験的研究 (VIII)

ナイトロゼン・マスタード誘導体の腹腔内有効残留時間の測定

石館守三, 櫻井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博

(薬理研究会研究所)

Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Growth Employing Yoshida Sarcoma Animals (VIII) Estimation of Time During Which Nitrogen Mustard Derivatives Remain Effective in the Peritoneal Cavity.

MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI, TOMIZO YOSHIDA
HIROSCHI SATOH, HIROSHI IMAMURA

ナイトロゼンマスタード系の物質に関しては、今までの所、いわゆる血中濃度を簡単に測定する方法がない。これは化学療法剤として臨床的に使用する場合にはなほだ不便な点となっている。しかし動物実験においては、投与された薬剤が、その動物体内に何位の時間、有効に残留するかを一応測定することができ、かつ各物質についてその残留時間を比較することができる。それはこれら物質の MED 以上の量が存在する時には、それが吉田肉腫細胞に対し特有な細胞学的効果を現わすのでその細胞学的効果を見ることにより残留の有無を知ることができ
る。I 薬物の一定量（普通は MDT）を一群の健康なラットの腹腔内に注射する。一定時間（5, 10, 15, 30, 45 分, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 9, 12, 24 時間……5, 7, 10 日）後にそれぞれの動物に約 1cc の吉田肉腫腹水を移植する。その移植後 24, 48, 72 時間にその腹水を取り検査する。移植

当時に先に注入された物質が有効に残存しておれば、腹水塗抹標本にナイトロゼンマスタード効果が検出されるはずである。(第1表参照) 全体で373頭の動物を用い、24種の物質につき試験を行いこれらを比較した。(第2表参照) (No. 24) ナイトロゼンマスタードは、腹腔内注射後45分で腹腔内からこの実験の意味において事実上消失することがわかる。これに対し (No. 27) ナイトロミンは90分まで存在するのでナイトロゼンマスタードより倍の時間だけ残留する。(No. 243) アラニン NM は10分、(No. 232) グリチン NM は15分まで残留する。さらに (No. 294) の如きものは7日間も有効に残存するという注目すべき事実がわかった。比較に出した (No. 191) TEM, (No. 305) Thio TEPA はいずれもナイトロミンの2倍の3時間となっている。この実験で化学的には同じナイトロゼンマスタード系統というこれら物質の間に生体内残留時間に大きな隔りのあることを知った。(ここで注意すべきことは残留時間と毒性の強さは平行しない。つまり残留時間の長いものは毒性が少いということにはならない) さてこのことは各種物質の治療的効果に重大な意味をもつと考えられる。例えば (No. 243) アラニン NM は、その細胞学的効果から見て非常に強い抑制作用が期待される¹²⁾ が実際に治療実験を行うと、いかにしても動物の寿命を延長することができない¹⁾。しかしてこの (No. 243) は残留時間が短い (10分)。このことが治療効果上少くとも実験的に大きな意義をもっていると考える。しからば7日間という長い残留時間をもつ (No. 294) に対しては、非常にゆっくり成長する腫瘍に対して効果があると期待される。吉田肉腫に対しても相当に良い効果が出ている²⁾。Ⅱ. 薬物の一定量を *in vitro* において一定量の鼠血流 (ヘパリンを加えて凝固を防止す) に作用させ (37°C), 一定時間 (1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 45 分, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 時間等) 後にそれを吉田肉腫純培養状態のラッテ腹腔に注射し前と同様にして細胞学的に検査し, *in vitro* における有効残留時間を測定した。(第3表参照)。成績は大體平行に出ている。これらの鼠体内あるいは鼠血流中において薬物は単純なる分解の他 Alkylation その他の因子によって遁滅する。そこで鼠血流の代りに重曹水を用いて単純なる分解だけの因子として実験を行った結果、遁滅の時間は延長され、しかも平行に出てくる成績を得た。Ⅲ. 被検物質を馬血清へ溶解し 37°C に保温後、Thio-sulfate titre を測定することにより⁴⁾、前記Ⅰ.Ⅱ.の実験をやや定量的に確認した。すなわち (No. 24) ナイトロゼンマスタードは (No. 27) ナイトロミンより速かに消失する (第1図 (A))。アミノ酸型のもの (No. 232 No. 243, No. 229) は脂肪属の普通の型のものより速い (第1図 (D))。馬血清の代りに重曹水を用いたものでは時間は延長されるが成績は平行に出た (第2図)。血清蛋白と結合する速度は (No. 232) グリチン NM が速く (No. 27) ナイトロミンが遅い (第3図)。

以上の事実から同じくナイトロゼンマスタード系に属する物質にも、体内残留時間の少ないも

のと長く残留するものおよびその中間の物質と区別される。この成績と Screening test および少数細胞抑制能力試験の結果を参考にして、治療効果の向上をはかりまた成長速度の異なる癌に対して如何なる種類の薬物を適用すればよいかという問題に何等かの指針になるものと考ええる。(本実験を行うにあたり多量の馬血清をおわけ下さいました北里研究所戸田博士に感謝致します。)

文献 1) 石館その他. 癌 45, 528~531, 1954 2) 石館その他. 本誌演題 195. 3) 石館その他. 本誌演題 194. 4) Bergmann : J.org. chem. 11, 518, 1946.

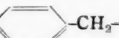

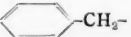
Table 1 (Method)

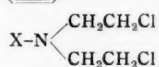
At various time intervals as indicated after preceeding injection of Nitrogen Mustard, Yoshida sarcoma is inoculated. After 24, 48 and 72 hours the tumor ascites are cytologically examined. When positive "HN₂-effect" is found, it is judged that the compound has remained effective until the time of tumor-inoculation.

Indicated.....+		Time										Remain Time
No.	CH ₃ -N	CH ₂ CH ₂ Cl	Dose	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	[45 min]
		CH ₂ CH ₂ Cl	1.0mg/kg	+	+	+	+	+	-	-	-	

Table 2

Determination of time during which compounds remain effective after the injection into peritoneal cavity of normal rats.

R-N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$			Remain Time
No.	R :	Dose mg/kg	Min
24	: CH ₃ -	1	45
188	: C ₂ H ₅ -	0.1	45
198	: HO ₃ S-  -CH ₃ -	100	10
[N-Oxide]			
27	: CH ₃ -	$\begin{cases} 40 \\ 10 \end{cases}$	$\begin{cases} 90 \\ 90 \end{cases}$
208	: C ₈ H ₇ - (nor.)	10	15
279	: C ₈ H ₁₁ - (iso.)	50	10
206	:  -	30	15
183	:  -	10	5



1) Glycine Type

No.	X :	Dose mg/kg	Min.
232	: -CH ₂ COOH	10	15
246	: -CH ₂ COOC ₂ H ₅	1	15

237 : $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 0.5 15
[N-Oxide]

240 : $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 50 5

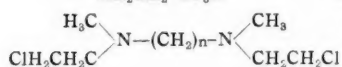
2) Alanine Type

243 : $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 8 10
[N-Oxide]

304 : $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 50 10

3) Taurine Type

229 : $-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{SO}_3\text{H}$ 10 10

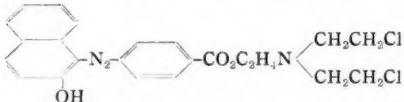


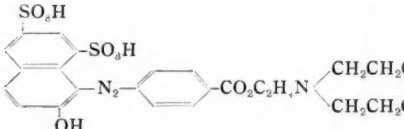
No.	n :	Dose mg/kg	Min.
310	: 2	0.5	5
311	: 3	0.5	10
312	: 4	1	60
313	: 6	5	180

Miscellaneous

No.		Dose mg/kg	Min.
-----	--	------------	------

204	$\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	10	15
-----	---	----	----

294		10	7 days
-----	--	----	--------

297		50	6 hrs.
-----	---	----	--------

191	T. E. M.	1	3 hrs.
-----	----------	---	--------

305	Thio-Tepa	5	3 hrs.
-----	-----------	---	--------

Table 3

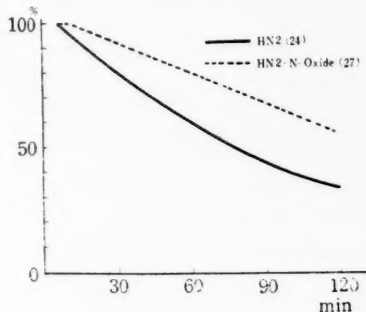
Determination of time during which Nitromin and Alanine NM remain effective in vitro dissolved in rat blood or bicarbonate buffer.

	No. 72 Nitromin		No. 243 Alanine NM	
	0.15 mg/cc	1.0 mg/cc	0.01 mg/cc	0.8 mg/cc
Rat blood	45 min	180 min	3 min	30 min
Bicarbonate buffer	120 min	360 min	10 min	90 min

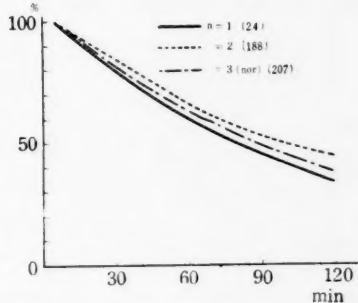
Fig. 1

Rate of decrease in thiosulfate of the compounds in horse serum.

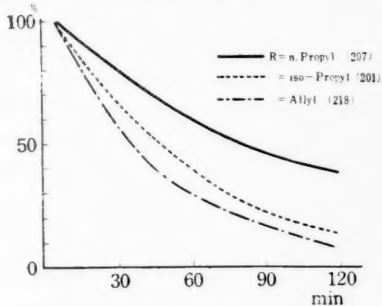
A) HN2 and HN2-N-Oxide (Nitromin)



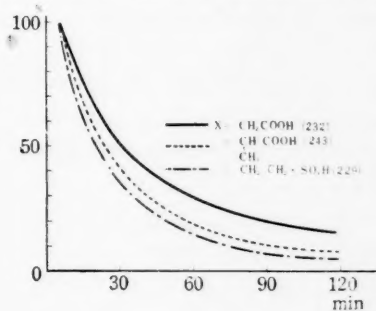
B) $C_nH_{2n+1}N(CH_2CH_2Cl)_2$



C) R-N(CH₂CH₂Cl)₂



D) X-N(CH₂CH₂Cl)₂ (Amino Acid Type)



E) X-OC-CH₂-N(CH₂CH₂Cl)₂

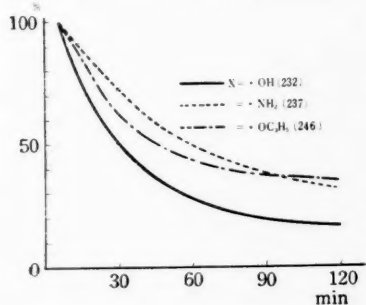


Fig. 2.

Rate of decrease in thiosulfate titre of the compounds in bicarbonate-buffered solution

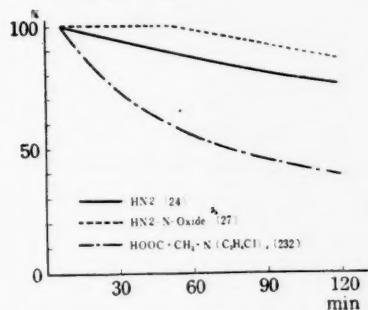
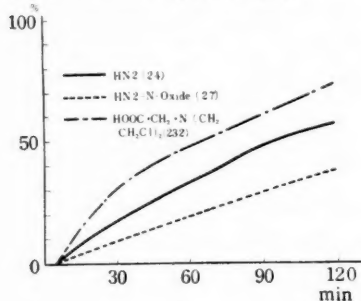


Fig. 3.
Rate of alkylation of the compounds
against the serum protein. (P)

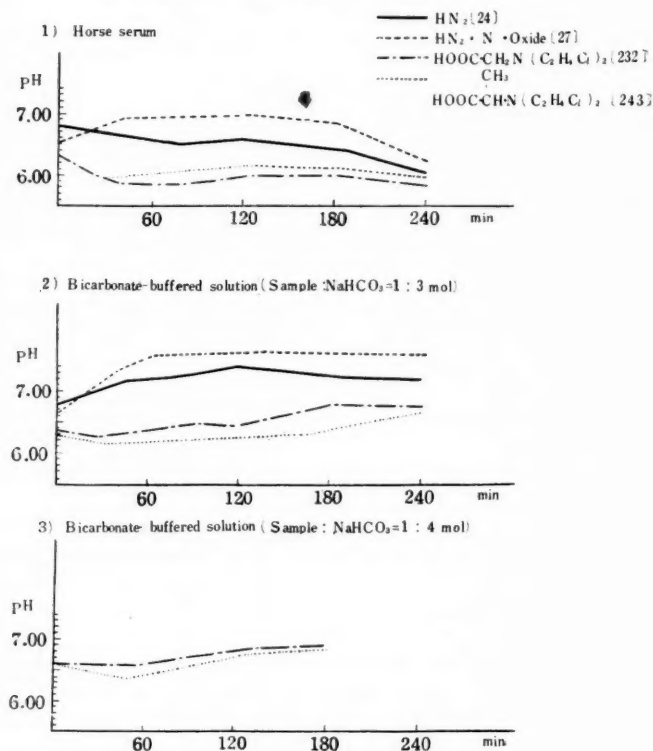


$$P = \frac{Aq. - Ser.}{Aq.}$$

Aq: thiosulfate titre in bicarbonate-buffered solution

Ser: thiosulfate titre in horse serum.
Changes of pH during experiment were traced in Fig. 4.

Fig. 4. Change of pH of the test solution.



194. 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究

(IX) 新ナイトロゼンマスタードおよびそのN-オキシドの
誘導体の効果について

石館守三, 櫻井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博

Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Growth
Employing Yoshida Sarcoma Animals. IX.
Effect of Some New Nitrogen Mustards and Their N-oxides.

MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI, TOMIZO YOSHIDA,
HIROSHI SATOH, HIROSHI IMAMURA

(Iatrochemical Institute of the Pharmacological Research Foundation, Tokyo)

In this paper, the following three themes on anticancer effectiveness of nitrogen mustards are discussed.

I: The nitrogen mustard N-oxides, hitherto obtained, were in general hydrophilic and this physical property has been supposed to be one of the causes of the lower toxicity of the N-oxides. But according to our past experiments,¹⁾ the mild effect of the N-oxides was deemed to be chiefly due to their gradual deoxygenation in vivo, yielding the biologically active tertiary nitrogen mustards.

The compounds, shown in Table I, were therefore synthesized as the nitrogen mustards of exceedingly lipophilic character and some of them were oxidized to N-oxides in order to compare their toxicities.

These compounds, derived from tris- (β -chloroethyl) amine N-oxide, were found in fact to be less basic and more soluble than nitrovin in organic solvent like benzene.

The result was thus obtained by the screening test employing the Yoshida Sarcoma that even these lipophilic N-oxides were far less toxic than the corresponding tertiary nitrogen mustards.

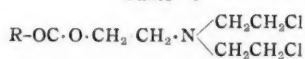
Some red azo-derivatives (Nos. 293, 294 and 297) were prepared from the compound No. 296 by diazo-coupling reaction. These dyes were also effective on mitosis of the Yoshida sarcoma cells and, moreover, attracted our interest because they remained effective far longer time in the ascites of rat after injection than nitrovin or other derivatives of nitrogen mustard.²⁾ In the life-prolongation test No. 294 could not, however, exceed nitrovin in the result and No. 297 was found






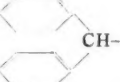
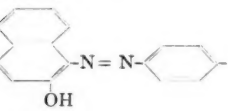
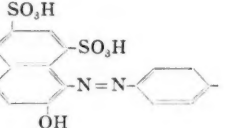
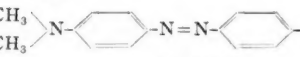
1) M. Ishidate, Y. Sakurai, M. Torigoe: Pharm. Bull. 1 349 (1953)

M. Ishidate, Y. Sakurai, K. Maruyama: Pharm. Bull. 2 220 (1954)

2) It was reported in the preceeding paper (VIII) of this series of our publications.

Table I



No.	Compounds	Dose mg/kg			
		C.E.	LD ₅₀	MTD	MED
	R:				
272	: 	+	3	1	0.05
262	:  (N-Oxide)	+	30	10	1
257	: 	+	3	1	0.05
251	:  (N-Oxide)	+	30	10	0.5
296	: 	+	1	0.5	0.1
289	: 	+	30	10	0.5
294	: 	+	10	5	1
297	: 	+	75	50	1
293	: 	+	0.75	0.5	0.1
174	: $\text{H}\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$	±	(0.5)		

to be still less potent than the former, percent survival diagrams of which were demonstrated in Figs. 1 and 2.

It should be worth investigating to find a general relation among the effectiveness against the Yoshida sarcoma, the physical property like distribution on lipid and water and the biological character like remaining-time in the ascites after injection of the compounds.

II: It is a well-known fact that two functional groups (β -chloroethyl groups) are necessary for the biological activity of nitrogen mustards. The following compounds, shown in Table II, were prepared and tested in order to study an influence of a stepwise lengthening of distance between the two functional groups on their biological activity. As show in the table, the minimum effective dose

and toxicity decreased slightly in proportion as n increased.

Table II

$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{ClH}_2\text{CH}_2\text{C} \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$$


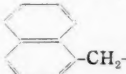
No.	Compounds	Dose mg/kg			
		C.E.	LD ₅₀	MTD	MED
	$n :$				
310	: 2	+	0.75	0.5	0.05
311	: 3	+	0.75	0.5	0.25
308	: 4	+	3	1	0.05
309	: 6	+	7.5	5	0.1

The fact that the effectiveness was enough retained in case of No. 309 ($n=6$), was however diverged somewhat from the conclusion of Kon and Roberts,³⁾ who discussed the same subject using their preparations of aromatic nitrogen mustard.

The time of remaining in ascites of rat after injection of these compounds was observed to become longer according to increase of n ,³⁾ but their viscosity-depressing effect upon a neutral sodium polymetacrylate solution was determined to be of the same degree as HN2 and was never weakened as n increased.⁴⁾ These facts showed that the bifunctional activity of these compounds was main-

Table III, 1

$$\text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$$

No.	Compounds	Dose mg/kg			
		C.E.	LD ₅₀	MTD	MED
	$\text{R} :$				
188	: C_2H_5-	+	1	0.5	0.05
328	: $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$	+	3	1	0.05
354	: $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ (N-Oxide)	+	300	200	25
329	: 	+	30	10	0.1
241	: 	+	30	20	5
253	: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5-$	+	30	10	0.1
255	: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5-$ (N-Oxide)	+	80	50	5

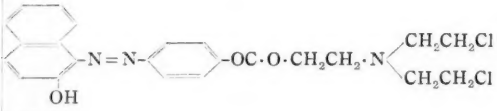
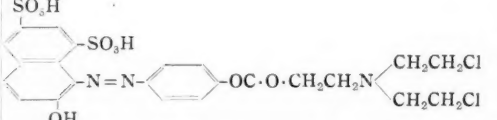
3) G. A. R. Kon, J. J. Roberts: J. Chem. Soc. 978 (1950)

4) It is stated to be published in near future in Pharm. Bull.

Table III, 2

No.	Compounds	Dose mg/kg			
		C.E.	LD ₅₀	MTD	MED
324	$\text{H}-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{cases}$	+	300	100	50
319	$\text{H}-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cl} \\ \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cl} \end{cases}$	+	100	50	10
340	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cl} \\ \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cl} \end{cases}$	+	3	1	0.5
336	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cl} \\ \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Cl} \end{cases}$ O	+	300	100	5
191	T. E. M.	+	3	1	0.05
230	T. E. P. A.	+	30	10	5
305	Thio-TEPA	+	7.5	5	1
302	Octa Decyl Ethylene Urea	+	>1000		

Table IV

No.	Compounds	Dose mg/kg	Valid Number	Prolongation of Life
191	T. E. M.	0.1 0.5	24 12	— —
305	Thio-TEPA	1 2	22 24	— —
294		2	24	—
297		10	22	—

tained either in vitro or in vivo even when n increased in number to six.

III: Table III summarized the result of screening of the compounds which have been tested since our last report and the life prolongation effect of four

Fig. 1

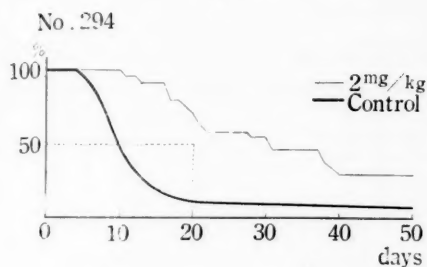


Fig. 2

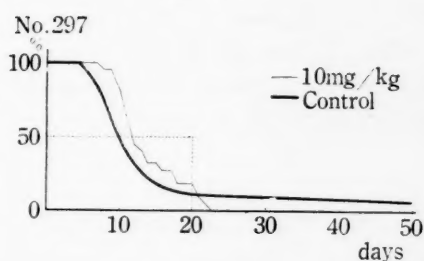


Fig. 3

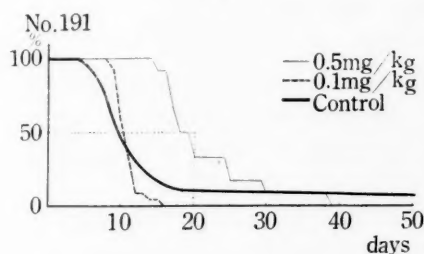
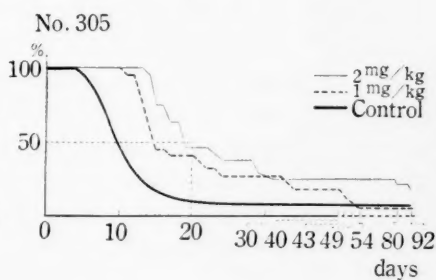
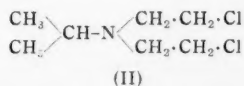
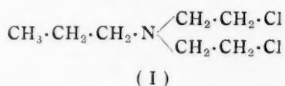


Fig. 4



compounds were demonstrated in Table IV and the following four diagrams.

As was described in our earlier paper,⁵⁾ *n*-propyl-bis- (β -chloroethyl) amine (I) and its N-oxide were fully effective against the Yoshida sarcoma while iso-propyl-bis- (β -chloroethyl) amine (II) and its N-oxide exhibited only a doubtful effect upon the cell of the same tumor.



The compounds Nos. 328 and 354 in Table III attracted our attention because of their unequivocal effectiveness in spite of their resemblance in chemical constitution with II and its N-oxide. The similar fact was also observed when the effects of No. 336 and nitromin were compared. Although their constitution did not differ so fundamentally, the biological effects of two compounds differed considerably from each other.

These observations led us to the conclusion that the actions of these compounds upon the tumor animals depend sensitively upon their chemical constitutions and

5) T. Yoshida, M. Ishidate, Y. Sakurai, H. Satoh et al: Gann 44 342 (1953)

that has been one of the chief motives of our synthetic studies to find a compound of the more promising effectiveness.

The authors express their thanks to Messrs. K. Maruyama, S. Owari, Y. Kuwata and M. Izumi for preparation of the compounds, which were described in this paper.

195. 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究

(X) 吉田肉腫の少数細胞に対す 各種ナイトロゼンマスタ ード類の抑制能力試験 (2)

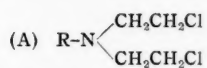
石館守三, 櫻井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博

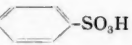


(薬理研究会研究所)

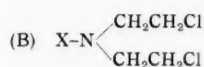
Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Growth Employing Yoshida Sarcoma Animals (X) Inhibiting Effects of Various Nitrogen Mustards upon Small Number of Yoshida Sarcoma Cells (2)

MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI, TOMIZO YOSHIDA
HIROSCHI, SATOH, HIROSHI IMAMURA

癌の化学療法を行うにあたり、細胞数が少い時、特に移植直後であると大抵の物質に抑制的効果が出ることは前回に報告した結果¹⁾からも明らかである。しかして細胞数の増加とともに効果に差を生じ、薬剤の特殊性が明瞭になってくる。さらに時間が経過し癌細胞が正常組織内に侵入してから後であると、ますますその差が顕著になる。かかる比較試験の結果、Nitrogen Mustard 系物質が最も強い治療的効果を示すことは前回報告通りである。¹⁾ われわれは同一の方法により種々の誘導体についてその抑制能力を比較試験したが、今回は細胞数 1 万個、10 万個、移植後 1 回注射の成績を報告する。成績は別表に示す通りである。これを通覧して目立つことは No. 24, No. 198, No. 27 (ナイトロミン), No. 279, No. 237, No. 243, No. 304, No. 294, No. 191, 等に著明な少数細胞抑制能力効果があったことである。すでに報告した試験 (VIII 報)²⁾ によると蛋白質に対する結合速度が速かな物質は少数細胞の場合の抑制効果が強くまた残留時間の長い物質にもよい効果があると推定された。今回の実験でも結合速度の速い (No. 243), あるいは残留時間の長い (No. 294) に良好な成績を得たことは前回の VIII 報の所見が事実によって確められたとみなされる。今回の実験では使用量をいろいろに変更した実験は (No. 27) ナイトロミンだけであるが、この実験で 1 mg と 0.2 mg/Rat との間に著明な差がある。細胞数 1 万、10 万に対して 1 mg/Rat では全例治癒するが、0.2 mg/Rat では非常



No.	Compounds	Dose mg/Rat	Cell Numbers		Remarks mg/kg	
			10 ⁴	10 ⁵	MTD	MED
24	R : : -CH ₃	0.05	4/5	5/5	1	0.05
198	: -CH ₂ -  -SO ₃ H	7	4/5	3/5	100	10
(N-Oxide)						
27	: -CH ₃	$\begin{cases} 1 \\ 0.2 \end{cases}$	$\begin{cases} 5/5 \\ 1/5 \end{cases}$	$\begin{cases} 5/5 \\ 0/5 \end{cases}$	40	1
208	: -C ₈ H ₇ (n)	1	3/5	0/5	10	1
202	: -C ₈ H ₇ (iso)	1	1/5	0/5	10	
279	: -C ₈ H ₁₁ (iso)	2	5/5	2/5	50	5
206	: 	3	3/5	0/5	50	5
183	: -CH ₂ - 	1	3/5	1/5	10	5



(1) Glycine Type

No.	Compounds	Dose mg/Rat	Cell Numbers		Remarks mg/kg	
			10 ⁴	10 ⁵	MTD	MED
232	X : : -CH ₂ ·COOH	0.5	2/5	3/5	10	0.5
246	: -CH ₂ ·COOC ₂ H ₅	0.05	1/5	0/5	1	0.1
237	: -CH ₂ ·CONH ₂	0.05	5/5	2/5	0.5	0.1
(N-Oxide)						
240	: -CH ₂ ·COOH	2.5	0/5	1/5	50	5

(2) Alanine Type

243	: -CH-COOH CH ₃	0.5	5/5	4/5	10	0.05
(N-Oxide)						
304	: -CH-CONH ₂ CH ₃	5	4/5	3/5	100	10

(3) Taurine Type

229	: -CH ₂ ·CH ₂ ·SO ₃ H	1	3/5	2/5	10	0.5
-----	--	---	-----	-----	----	-----

に成績は悪くなっている。しかし 0.2mg でも延命効果は認められた。すなわち 1 万個 0.2mg の場合 (15, 19, 21, 26 日治癒) となっており 10 万個 0.2 mg の場合 (13, 14, 14, 16,

(C) Miscellaneous

No.	Compounds	Cell Numbers			Remarks mg/kg	
		Dose mg/Rat	10 ¹	10 ⁵	MTD	MED
204		0.5	4/5	0/5	10	1
294		0.5	5/5	3/5	5	1
297		1	2/5	3/5	50	1
191	T. E. M.	0.05	5/5	4/5	1	0.05
305	Thio-TEPA	0.4	4/5	2/5	5	1
313	Sarkomycin	25*	0/5	0/5	600*	
242	8-Azaguanine	20	0/5	0/5	200	
263	6-Mercaptopurine	10	1/5	4/5	100	

* mg equiv.

21 日) となっている。この移植細胞数を一定にしてかつ注射量を種々に変更する実験はナイトロミンを用いて目下進行中である。

文献 1) 神崎, 少数細胞の抑制能力試験, 癌 43, 326~328, 1952. 2) 本誌演題 193

注 表の成績は分数形で示した。抑制数/有効実験数で例えば 3/5 とは 5 例中 3 例抑制し, 5/5 とは全例抑制, 0/5 は全例腫瘍死したことを表わす。

196. 吉田肉腫を用いた悪性腫瘍の化学療法に関する実験的研究

(Ⅱ) キノン誘導体, 抗生物質, アルカロイド, 有機砒素化合物, その他の物質の効果

石館守三, 櫻井欽夫, 吉田富三, 佐藤 博, 今村 博

(薬理研究会研究所)

Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Growth Employing Yoshida Sarcoma Animals (XI)

Effect of Quinone Derivatives, Antibiotics, Alkaloids, Organoarsen, and Other Miscellaneous Compounds.

MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI, TOMIZO YOSHIDA

HIROSHI SATOH, HIROSHI IMAMURA

Nitrogen Mustard 系以外の物質について Screening test を行ったが Colchicin 以外

の物質には特記すべき変化を示すものは見られなかった。物質の名称、毒性実験成績を表示すれば以下の如くである。(文部省科学研究費による)

1) Quinone and the related compounds

No.	Compounds	Dose mg/kg		Remarks
		LD ₅₀	MTD	
276	pp'-Diphenoquinone	300	100	Slight effect like No. 342 (-6 hrs.)
273	pp'-Dioxydiphenyl	750	500	No remarkable effect.
274	pp'-Dioxydiphenyl-diphosphate (Na-Salt)	750	500	do
284	p-Quinone-mono-p'-oxyphenyl imine	30	10	do
299	p-Quinone-mono-guanyl hydrazone	750	500	do
288	p-Quinone monoxim methyl ether*	75	50	do
290	Chloranil (2, 3, 5, 6-Tetrachloro-p-quinone)	500	100	do
270	5-Benzylamino-9-diethylamino-benzo [a] phenoxazonium chloride	500	100	Pycnosis, Cytolysis, Caryolysis. (-24 hrs)
271	5-Benzylamino-9-dibutyl amino-benzo [a] phenoxazonium chloride	500	250	No remarkable effect
287	Citrinin	50	10	do

* Prepared by Dr. Saigoro Hayashi

2) Antibiotics

No.	Compounds	Dose mg/kg		Remarks
		LD ₅₀	MTD	
275	Actinomycin C. "Bayer"	0.3	0.1	Pycnosis, Caryorrhesis, Caryolysis. (6-48 hrs.)
313	Sarkomycin "Meiji"	700*	600*	Cytolysis, Caryorrhesis, Pycnosis, Vacuolar degeneration, appearance of leucocytes. (6-24 hrs.)
314	Dihydrostreptomycin "Kyowa"	1000	500	No remarkable effect
315	Penicillin G "Meiji"		>10 ⁷ unit	do
316	Terramycin "Pfizer"	300	100	Cytolysis
317	Aureomycin "Lederle"		>500	Cytolysis, appearance of leucocytes (-48hrs)
318	Chloramphenicol "Parke-davis"		>500	Caryorrhesis, appearance of leucocytes (3-12 hrs.)
322	Puromycin "Lederle"	300	100	Cytolysis appearance of leucocytes (3-24 hrs.)
333	Azaserin "Parke-davis"		>100	Decrease of mitosis, cytolysis, caryolysis, caryorrhesis (-24 hrs.)
334	Trichomycin "Fujisawa"	1	0.5	Cytolysis!

* mg equiv.

3) Alkaloids

No.	Compounds	Dose mg/kg			Remarks
		LD ₅₀	MTD	MED	
332	Colchicin "Merk"	3	1	0.005	C. E. (+) Sato, H., Gann 39 (1948)
343	Veratrin	3	1		No remarkable effect
345	Sinomenine	75	50		do
357	Harmaline	100	50		do
358	Harmine		> 750		do

Colchicin は、組織に浸潤した細胞にも効果を認め、又睾丸組織細胞にも効果を認めた。

4) Organo-arsenic compounds

No.	Compounds	Dose mg/kg			Remarks
		LD ₅₀	MTD	MED	
342	Cacodylic acid	750	500	(50)	C.E. ± : Asano, T. Tohoku Journal of Exp. Med. 57(1953)
344	<i>p</i> -Oxgphenyl arsinic acid*	350	200		No remareable effect
346	<i>p</i> -Ureido arsinic acid*	750	500		do
347	Acetyl arsinic acid*		> 1000		do
348	Arsinic acid*	500	100		do
349	<i>p</i> -Nitrophenyl arsinic acid*	300	100		Cytolysis (6-24 hrs)
350	<i>p</i> -Oxalyl arsanilic acid*	750	500		No remarkable effect

* Applied as sodium salt

5) Miscellaneous

No.	Compounds	Dose mg/kg		Remarks
		LD ₅₀	MTD	
266	Benzimidazole	500	250	No remarkable effect
291	<i>N</i> -Methylacetamide	750	500	do
292	<i>N</i> -Methylformamide	300	100	do
298	Perbenzoic acid	50	10	do
312	Propiolactone	75	50	Caryorrhesis (9-12 hrs)
327	2-Amino-5-rodano thiazole	30	10	Cytolysis (-12 hrs)
331	Germanin	750	500	No remarkable effect
360	Phenanthrene		> 1000	do
361	Acenaphtene		> 1000	do

197. 「ナイトロミン」の毒性の研究 (Ⅲ)

佐藤 博, 今村 博 (薬理研究会研究所)

Studies on the Toxicity of "Nitromin" (III)

HIROSHI SATOH, HIROSHI IMAMURA

(1) ラッテにナイトロミンを間歇的に投与して、その毒性ならびに耐性を検討した。その方法は月曜より土曜まで毎日 10mg/kg 腹腔内注射を施し、日曜より次週日曜まで休止。これを 4 回反復する。すなわち実験期間は 8 週間となる。8 週間の最後の週は注射休止週間として(実験(C)の(ロ)を除き)その後に LD₅₀, MED, 腹腔内残留時間測定実験¹⁾を行った。使用動物総数は 60 頭その内実験途中(4, 8, 14, 19, 27, 36, 42, 47, 54 日目)に死亡した 9 頭を除いて有効数 51 頭。実験は次の三群に分けて行った。

(A) LD₅₀ 実験 (21 頭); (B) MED (9 頭); (C) 腹腔内残留時間測定, これを 2 群に分ち (1) 注射休止期間の後実験を行ったもの (10 頭) (2) 8 週の後注射の 1 週を加えて休止せず直後に残留時間を測定した。(11 頭)

(A) LD₅₀ :

$\begin{array}{ccccccc} \text{注} & & \text{注} & & \text{注} & & \text{注} \\ \text{月} - \text{土} & \text{日} - \text{日} & \text{月} - \text{土} & \text{日} - \text{日} & \text{月} - \text{土} & \text{日} - \text{日} & \text{月} - \text{土} & \text{日} - \text{日} \\ & \text{休} & & \text{休} & & \text{休} & & \text{休} \end{array}$

投与量は 200, 160, 130, 100, 70, 40, 30 mg/kg に分ち一群を 3 頭とした。

(B) MED :

月一 土 日 月一 土 日 月一 土 日 月一 土 日 金 月 MED 実験

注 注 注 注 吉田肉腫移植

休 休 休 休

MED 実験を行うため、4 日前の金曜日に吉田肉腫を移植し、月曜日に純培養となったことを確かめ、しかる後 20mg/kg (1 頭), 10(1), 5(2), 2.5(2), 1(2), 0.5mg/kg (1 頭) を腹腔内注射した。

(C) 腹腔内残留時間測定：(i) 休止期間後に行ったもの

$\overbrace{\text{月}-\text{土}-\text{日}-\text{日}}^{\text{注}}$
 $\overbrace{\text{月}-\text{土}-\text{日}-\text{日}}^{\text{注}}$
 $\overbrace{\text{月}-\text{土}-\text{日}-\text{日}}^{\text{注}}$
 $\overbrace{\text{月}-\text{土}-\text{日}-\text{日}}^{\text{注}}$
 月
 $\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{休}}$
 $\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{休}}$
 $\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{休}}$
 $\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{休}}$
 $\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{休}}$
 残留時間測定

ナイトロミン 10mg/kg を腹腔内に注射し、注射後 15 分, 30 分, 45 分, 1 時間, 1.5 時間, 2 時間, 3 時間に吉田肉腫腹水約 1cc を移植した (それぞれ 1, 1, 2, 2, 2, 1, 1 頭)。しかし 24, 48, 72 時間後に腹腔穿刺により細胞学的にナイトロミン効果の有無を検した。 (9) 注射

$\begin{array}{ccccccc} \text{注} & & \text{注} & & \text{注} & & \text{注} & & \text{注} \\ \text{月}-\text{土} & -\text{日} & \text{月}-\text{土} & -\text{日} & \text{月}-\text{土} & -\text{日} & \text{月}-\text{土} & -\text{日} & \text{月}-\text{土} \\ & \text{休} & & \text{休} & & \text{休} & & \text{休} & \\ & & & & & & & & \text{残留時間測定} \end{array}$

(A) LD ₅₀	投与量 mg/kg	200	160	130	100	70	40	30
	生存数 / 実験数	0/8	0/3	0/3	2/3	3/3	3/3	3/3
(B) MED	投与量 mg/kg	20	10	5	2.5	1	0.5	
	ナイトロミン 効果判定	+	+	+	+	-	-	

(4) 休止後実験

時 間	15 分	30 分	45 分	1時間	1.5時間	2時間	3時間
ナイトロミン 効果判定	+	+	+	+	-	-	-

時 間	15 分	30 分	45 分	1 時間	1.5時間	2 時間
ナイトロミン効果判定	+	+	+	-	-	-

第 1 表

	MLD	(A) LD ₅₀ (mg/kg)	MTD	(B) MED (mg/kg)	(C) (イ) 残 留 時 間 (ロ) (分)
今回の間歇投与後の 実験成績	130	100.4 ± 1.8 (105)	70	2.5	60 45
前回迄の普通ラッテ による実験成績	130	79.5 ± 5.3 (83.3)	40	1	90

LD₅₀: Van der Wården
() 内 Behrens Kårber

486

注射後においてはその機能は明らかに向上している。また (A) 実験においても明らかに機能向上の結果を得ているが (A) の成績は 8 週間に強いラッテが残ったということも一応考慮しなければならない。しかし (B) (C) の成績からナイトロミンの無効化の機能が働いた結果であろうことは考えられる。すなわちナイトロミンの反復注射によって動物の分解、解毒、排泄等の機能が幾分充進し、動物個体がいわゆる耐性をもつように見えるが、その程度は軽度であり恐らく投与休止によって消失するものの如くに考えられる。

附、他の動物を使用した毒性試験：(■) 兎（腹腔内注射）、体重 3 kg の兎に 30 mg/kg 注射した所 90 分にて死亡。2 kg のものに 20 mg/kg、また 2 kg のものに 10 mg/kg したがいずれも著変を認めなかった。次に 1.8 kg の兎に 10 mg/kg 隔日 5 回、その後 20 mg/kg 隔日 3 回注射した所死亡した（死亡時 2 kg、肝 54 g、ナイトロミン総量 110 mg/kg）また 1.8 kg の兎に 5 mg/kg 隔日 5 回、その後 10 mg/kg 隔日 3 回、さらに 20 mg/kg 隔日 3 回注射した死亡せず、よって 30 mg/kg 注射した所、60 分にて死亡（死亡時 1 kg、肝 46 g、ナイトロミン総量 145 mg/kg）(■) 猫（腹腔内注射）、2.2 kg の猫に 20 mg/kg 注射。30 分後に悪心、運動失調、瞳孔散大を起し 60 分後に死亡した。3.3 kg のものに 15 mg/kg 注射。30 分後より不安状態となり間もなく特異なる Intentionstremor を起し瞳孔散大あり、5 時間後消失す。食欲不振。翌日より食欲正常に復す。1.9 kg の猫に 10 mg/kg 注射。変化を認めず。次に 0.8 kg および 0.6 kg の 2 頭に対してそれぞれ 5 mg/kg 注射。3 時間後に悪心あり間もなく回復。24 時間後 5 mg/kg 注射。同様変状あり。さらに 24 時間後 10 mg/kg 注射。30 分後不安状態を呈し Intentionstremor、瞳孔散大。60 分にて死亡す。(IV) 犬（腹腔内注射）8 kg の犬に 20 mg/kg 注射。10~20 分不安状態。30 分後肢起立困難。35 分前肢起立困難。37 分頭部保持困難。50 分 Intentionstremor、60 分流涎。70 分嘔吐。80 分瞳孔散大。90 分死亡。解剖。肝充血、出血、肝細胞の変性強し。9 kg の犬、10 mg/kg 注射。前者と同様なるも時間的にやや遅る。4 時間にてほとんど回復。元氣なし。5 日間食欲なし。死亡。解剖。腸粘膜小出血斑あり。組織学的に肝実質の充血、出血。肝細胞索瘦削。肺に気管支肺炎像を認む。睪丸組織内分裂細胞数やや減少す。10 kg の犬、5 mg/kg 注射。前者と同様の症状なるも軽度。3 時間にて回復。翌日より普通に食物を摂取す。10 日で殺し解剖。組織学的に肝細胞瘦削。充血著明。睪丸細胞の分裂像は極めて多い。各種動物の MTD の比較 mg/kg (腹腔内注射)

第 2 表

マウス	ラッテ	兎	猫	犬
120	40	20	15	5

* 前回報告のナイトロミン反復投与後死亡したラットの大腿骨骨髓は赤髄に富んでおりこの組織学的所見は正常のものと著変はなかった。(文部省科学研究費による)

文献 1) 本誌演題 193 2) ナイトロミンの毒性の研究 (I) 癌 44, 386~389, 1953 3) 同上 (II) 癌 45, 516~518, 1954

198. ナイトロミン系物質の血液像並びに骨髓像におよぼす影響

柏原喜久蔵, 斎藤正次, 内海信雄, 佐藤俊蔵 (東北大黒川内科)

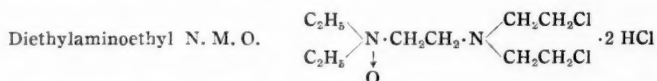
Influence of Nitromin Like Substances on the Blood and Bone Marrow Pictures

KIKUZO KASHIWABARA, SYOZI SAITO, NOBUO UTIMI, SHUNZO SATO

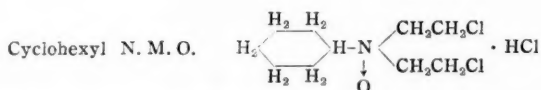
先にナイトロミンの血液像におよぼす影響について報告したがその後6種の同誘導体を試用する機会を得たので再び報告する。

これら薬剤の対称となった32例は手術不能の悪性腫瘍および白血病患者で疾病別分類は第1表の如くである。(表略)

使用法は50mgを20%葡萄糖液40ccに溶解し1日1回緩徐に静注した。ただしAlanine N.M.のみは時に1日20~50mgを用いたことがある。通例初回は半量を使用した。なお白血球減少防止の目的で強力ミノファゼンC, グロンサン, ビタミン剤さらに貧血高度の際や白血球減少高度の時には輸血も施行した。



白血球(W), 栓球(T)は平行して急減し赤血球(R)は一時的増多を示したが、休薬の頃よりW, Tに追隨して減少し長期を経過しても3者ともに恢復の徴がない。骨髓ではR系が増多しているにもかかわらず貧血高度となれるは出血によるものと考えられる。

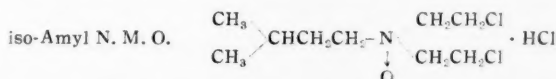


一時的増多もあるが全体としては減少であり休薬まもなくW, T.は前値まで恢復したがR

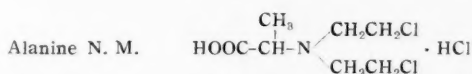
は減少を続けて回復しない。骨髓では有核細胞数増多を認めたが R 系は逆に減少し W 系はよく回復していた。



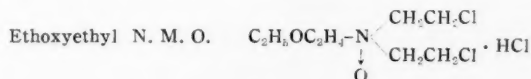
R, T は増多就中 T が急増し前値の 3 倍以上に達しその状態を維持した。これに反し W は下降の一途で休薬後も容易に回復しなかった。骨髓では R 系の非常な増多が認められた。



初期に軽度増多が 3 者ともに認められるが、直ちに W, T の急減が始まり休薬後も長く減少を続けた。R は休薬後まもなく前値以上に回復した。本例でも R 系の増多が骨髓にみとめられる。



R のみが上昇の一途を辿り W, T は激減しことに幼弱白血球の消失をみた。休薬後も長期に亘り減少を続け、骨髓像にも改善が認められた。



3 者ともに減少であるが R は緩慢なるに反し W, T は急速に減少し休薬後も長く減少を続けた。回復の徴は R が最も早くあらわれ前値以上に達し, W, T は前値の 1/2 に達しなかった。骨髓ではやはり R 系の比較的増多が認められた。

以上末梢血像を総括するに R は比較的影響を受けること少く, W, T はほとんど常に平行して増減し, W 変動の主体をなすものは好中球で比較的淋巴球増多を認めるのが常である。また T が著減しても出血傾向が認められないことも注目される。

骨髓像においても第 2, 3, 4 表(表略)にみる如く有核細胞数は減少しているにもかかわらず R 系の比較的増多が目立ち回復の際にも R 系の率は上昇している。すなわち R は抵抗性大で回復能もまた大きいことを示す。これは骨髓有核細胞数が末梢血におけるが如く絶対的なものではないと言われているけれどももしかまなお、患者は悪液質に陥ってゆくべき運命にあること

を考えるならば特筆すべきことである。従って骨髓の主たる変化は W 系に負うものであるがその百分率に著変は認め難いことよりして、幼弱細胞も成熟細胞も薬剤に対する敏感度は大體類似していると思われる。すなわち白血病の際には末梢血中の幼弱細胞は容易には消失せず細胞数激減して始めて骨髓、末梢血両方に血液像の改善をみる。骨髓像で最幼弱型の百分率に影響を与えたと思われるのは Alanine N. M. Ethoxyethyl N. M. O. の 2 者のみであった。また持続性についても Alanine N. M. 最も強く、Ethoxyethyl N. M. O. これに次ぎ、他はいずれも弱く恢復も早かった。

199. 諸種制癌物質のビタミン B₁₂ におよぼす影響について

菅沼 仁, 川久保 亮, 幡野永由, 米山彌一郎, 勝沼英字

(東京医大内科)

The Influence of Some Anti-cancer Agents upon Vitamin B₁₂

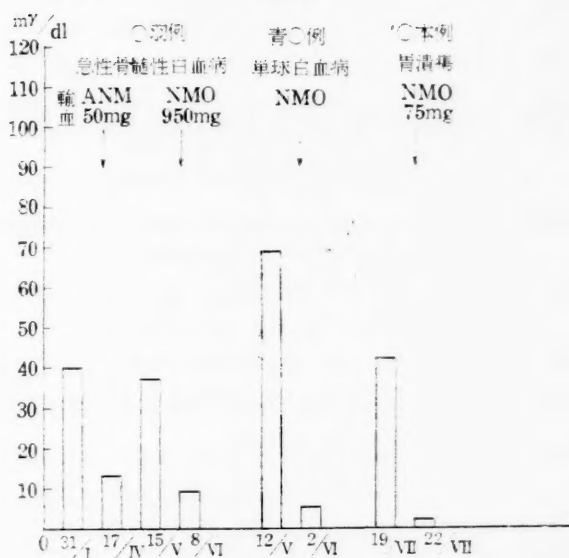
JIN SUGANUMA, RYO KAWAKUBO, NORIYOSHI HATANO,

YAICHIRO YONEYAMA, HIDEU KATSUNUMA.

余等は先に赤血白血病および白血病においてビタミン B₁₂ (VB₁₂) の血中定量値が高値を示すことを報告したが、これら疾患に諸種制癌物質を使用した時の血中 VB₁₂ 値が低下することを知り、またこれら制癌物質を吉田肉腫白鼠に使用した際の白鼠腹水中の VB₁₂ 値の変動について若干の実験を行ったので報告する。

(1) 実験方法：(i) VB₁₂ 定量は Euglena による上田氏らの方法によって行った。すなわち一定に稀釈した試料に、Euglena を培養しその発育度を光電比色計により比濁し、これを標準曲線と比較して VB₁₂ 値を決定する方法である。(ii) 吉田肉腫腹水は毛細管ピペットをもって採取し、定量には腹水 0.1cc を使用した。(2) 赤血白血病患者および白血病患者の VB₁₂ (第 1 表) は表の如く変動し、アラニンナイトロゲンマスタード、(ANM)、ナイトロミン (NMO)、アザンの使用により減少し、かつ休薬すれば増加する。(3) 吉田肉腫白鼠腹水中の VB₁₂ は対照無処置白鼠でも減少するが ANM およびアザン使用の場合の減少は著明である。しかもこれらの減少は核分割と平行しないように思われる。しかしながら平均生存日数と比較すると減少率の大なるものは生存日数の延長を来すように思われる。(4) 試験管内に VB₁₂ を 0.012 mγ/cc および 0.06 mγ/cc 入れかつ試験管内に諸種制癌物質を種々の濃度に混じて 30°C 120 h Euglena を培養した所、ザルコマイシン、テロブテリンでは Euglena の発育を抑制することを知った。かつウレタンの薄い溶液では抑制せず、高濃度の

第1表



溶液では抑制することを知った。(5) 血液 1 cc に第2表の如き濃度の制癌物質を加えて 37°C, 72 h 保存した後、その B₁₂ 量を測定した。

第2表 試験管内に於いて血液 1.0 cc 内の VB₁₂ に及ぼす諸種制癌物質の影響

無 処 置		VB ₁₂ 5.6 mg/dl
血 液 1.0 cc 加		
ザルコマイシン	0.04 mg	18.168 mg dl
アザン	0.02 mg	30.16 mg dl
ナイトロミン	0.1 mg	2.96 mg dl
アラニンナイトロミン	0.1 mg	6.04 mg dl
テロブテリン	0.0025 mg	0 mg dl
ウレタン	0.5 mg	0 mg dl

以上により (1) NMO, ANM, アザンを使用すると血液内 VB₁₂ 量を減少せしめる。(2) 吉田肉腫腹水中の VB₁₂ 量は NMO, ANM およびアザンでは減少し、ウレタン、ザルコマイシンでは増加する。また生存日数の延長と減少率の増加とは相関するように思われる。(3) これら制癌物質は細胞増殖を抑制する作用があり、B₁₂ は促進する作用があり、この点より見ると細胞の増殖機転におよぼす制癌物質の作用部位と B₁₂ の作用部位に関し何等かの暗示を与え

るものと思われる。これらのことについて目下研究中である。（文部省科学研究費による）

200. 各種制癌剤の臨床使用経験（第1報）

Sarkomycin 治療を行った4剖検例について

大星章一、青木一夫、桜庭 司、石倉豊生、吉田 忠、佐藤政雄

（青森県立中央病院，内科，臨床病理部）

Clinical Experience of Some Anti-tumor Substances (I. Report)

4 Autopsy Cases Treated with Sarkomycin.

SHOICHI OBOSHI, KAZUO AOKI, TSUKASA SAKURABA

TOYOO ISHIKURA, TADASHI YOSHIDA, MASAO SATO

われわれは悪性腫瘍に対する Nitromin, Azan, Sarkomycin, Actinomycin らの単独あるいは併用療法を試みつつあるが、今回は主として Sarkomycin を比較的長期に亘って使用し剖検することができた4例について臨床経過と剖検所見とを対比して報告する。

第1例 肺癌 54才 女

咳嗽，全身倦怠感を主訴とし，左肺門部に腫瘍様陰影を認めた。Nitromin 総量 840 mg. 18日間使用したが陰影は増強しかつ肋膜滲出液貯溜を来した。その後 Sarkomycin を死直前まで 30日間，総量 29.5 g. を使用し，自覚症状の改善，滲出液の著明な減少を認めたが，心衰弱のため死亡した。

剖検所見：（1）左肺上葉の壊死性腫瘍。（2）肝の米粒大転移。（3）癌性肋膜炎。組織学的に腫瘍は腺細胞癌の構造を示し好んで動脈壁淋巴管内増殖を営むが，胞巣内癌細胞はほとんど大部分壊死に陥り石灰沈着を認めた。気管支淋巴節は全て小豆大以下で肉眼的には転移を思わしめなかったが癌転移が組織学的に見られ，しかもほとんど大部分凝固壊死に陥り石灰沈着が認められた。

第2例 気管支癌 50才 男

血痰，胸痛，嘔声を主訴とし，左主気管支の腫瘍性狭窄による無気肺，回帰神経麻痺を認め，試験切除による気管支腫瘍の組織像は扁平上皮癌。Sarkomycin 一日量1乃至2g. づつ7ヵ月間，死直前まで総量 252 g. 治療の初期2ヵ月間 Nitromin 4日毎に 100mg. づつ総計 480mg. を併用した。初めの3ヵ月間は自覚症状の好転を見，気管支腫瘍狭窄の軽減による無気肺の減退，気管支腫瘍の連続試験切除により癌組織の壊死，結合織増殖を見，転移左鎖骨下淋巴節癌巣の高度の角化および壊死を認めたが，4ヵ月後から癌性肋膜炎を併発し，7ヵ月後

に突如気管支腫瘍の食道穿孔によって死亡。

剖検所見；（１）左気管支癌。左肺上葉腫瘍は高度壊死性。（２）気管支癌の食道穿孔（３）縦隔洞転移。組織学的に腫瘍は扁平上皮癌で、左肺上葉の腫瘍は高度の角化を経て広汎な壊死に陥り一部に石灰沈着を認めた。縦隔洞転移は著しく瘢痕性、分岐部淋巴節は出血壊死性。

第3例 胃癌 81才 男

血便、胃膨満感を主訴とし、幽門部に鶏卵大腫瘍形成があり、死直前まで50日間 Sarkomycin 総計 48g. を使用。臨床症状の改善を見ず、頻回の吐血、幽門狭窄により死亡。

剖検所見；（１）胃幽門部癌（２）肝、肺および胃周囲、後腹膜および傍気管淋巴節転移。組織学的に原発腫瘍は円柱上皮癌で異型性に乏しく囊腫化傾向を示し粘液化高度。転移巣ことに肺、淋巴節転移においては多房性囊腫を形成して多量の粘液を容れ、恰も良性腫瘍の像に類似していた。

第4例 胃癌 63才 男

左頸部および腋窩淋巴節腫大および左耳下、頬、頸部皮膚の腫瘍浸潤性硬結を主訴とし、胃前庭部に陰影欠損があり、頸淋巴節の組織像は腺細胞癌で一見細網肉腫様。30日間 Sarkomycin 総量 30g., Nitromin 総量 350mg, Azan 総量 1040mg の三者併用療法を行ったが、腫瘍は肉眼的にも組織学的にも不変。休業2週間後から腫瘍は増大して淋巴節転移は右側頸部におよび、皮膚浸潤性硬結も背方肩部に達し、2ヵ月後に死亡。

剖検所見；（１）胃前庭部癌。（２）心、肺、淋巴節および頬、頸、背方肩部皮膚転移。組織学的に腫瘍は腺細胞癌であるが、処々一見肉腫様に見える部分が多く、壊死はほとんど認められなかった。

以上 Sarkomycin の単独および Nitromin, Azan との併用療法を行って死亡剖検し得た4例についてその臨床および剖検所見について報告したが、興味あることは第1および第2例に見られた癌組織の広汎な壊死と、第2および第3例に見られた癌腫の成熟を思わせる組織像である。このような像はもちろん何等治療を施さない癌屍においても認められるものであるから、これをもって直ちに治療効果と結びつけて考えることは危険なことであるが、われわれは Sarkomycin の連日大量腹腔内注射を1週間継続したマウスの特発性乳癌の一例において、治療前の淋巴節転移の組織像は充実した紡錘形細胞癌の像を示しておりながら、治療後においては原発乳腺腫瘍（拇指頭大）はほとんど全て広汎な角化および壊死に陥って周辺部にのみ健全癌組織の残存を認め、また先に試験切除を行った淋巴節転移は高度の囊腫化を示した例を経験している。この実験例と剖検例との間には共通の現象があり、治療効果と関係があるのでは

ないかと思われるが、われわれは今後さらに症例を増して検討を加えたいと思う。

201. 悪性腫瘍の治療に関する研究 (IV)

小山善之, 河野 実, 武正勇造, 福田龍三

(国立東京第一病院内科)

Studies on the Treatment of Malignant Disease (IV)

YOSHIYUKI KOYAMA, MINORU KONO, YUZO TAKEMASA,
RYUZO HUKUDA

各種の悪性腫瘍患者に Thio-TEPA, 8-アザグアニン, 6-メルカプトプリン, ザルコマイシンおよびアクチノマイシンを使用し臨床上好影響と悪影響とに分けて観察を行った。

Thio-TEPA は 6 例, 急性および慢性骨髄性白血病各 1 例, ホチキン氏病, 縦隔洞腫瘍, 血球過多症および転移性肺肉腫各 1 例に使用した。使用方法は 1 日 3~10mg を筋肉内注射し, 使用総量は 5~135mg であった。白血病で末梢血液像, 骨髄像の改善および脾腫縮少を, ホチキン氏病でリンパ腺縮少, 解熱および食欲回復を縦隔洞腫瘍で顔面および頸部の浮腫消退, 血球過多症で赤血球および白血球数の正常化が見られた。副作用として食欲不振, 悪心嘔吐があった。6-メルカプトプリンは急性骨髄性白血病 5 例に使用し 1 日 50~200mg を連日服用, 総量は 600~6800mg で全例で末梢白血球数の減少を来し, 幼若細胞の改善 3 例, 骨髄像改善 2 例, 脾腫消失 1 例を見ましたが, 出血性素因, 肝の腫大, 貧血増強等の悪影響があった。8-アザグアニンの使用例は 15 例で慢性骨髄性白血病 2 例, 亜急性骨髄性白血病, 白血性リンパ肉腫症各 1 例, 原発性気管支癌 3 例, 胃癌, 子宮癌各 2 例, 転移性肺腫瘍, 肝癌, Ependymoma, 乳癌再発各 1 例である。使用方法は 1 回 40~160mg を連日筋肉注射し, 総量 720mg ~2080mg でリンパ肉腫症の如く皮膚転移の消失乃至著しい縮少, 潰瘍の治癒幽門狭窄の消失等顕著な好影響が見られたが薬剤中止後 5 日目に急死した。また一方局所疼痛, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 発疹等の副作用が 10 例に見られた。ザルコマイシンは 8 例で慢性骨髄性白血病 2 例, 胃癌 4 例, 肝癌, 原発性肺癌各 1 例で初回 200~500mg より開始漸次増量し 2000~3000mg を静注総量 22~93g で軽度の好影響も見られたが血栓性静脈炎, 尿量減少等があった。アクチノマイシンはホチキン氏病に 1 日 100~200r 静注 6000r 使用し, サナマイシンは悪性リンパ腫に 1 日 100~200r 静注し 2050r 使用した。前者で一過性の解熱, 肝脾縮少, 意識回復を, 後者で脾リンパ腺の著しい縮少が見られたが, 副作用として前者で食欲不振, 局所痛を, 後者で食欲不振, 悪心, 白血球数減少が出現した。なおコントミンを併用し食欲不振, 悪心,

嘔吐等の副作用に対し好影響があった。

次にラッテ吉田肉腫に対しナイトロジェンマスタード、ナイトロミン、TEM および 8-アザグアニンを使用し細胞学的ならびに組織学的試験は従来報告がありますが、われわれは薬剤使用前後のプリン代謝の終末産物である尿中尿酸およびアラントイン (ア) を測定しその変動を見た。すなわち動物は総て 80~120g のラッテを各 5 例宛使用し、吉田肉腫移植第 5 日目より隔日にナイトロジェンマスタードは 1 回量 0.1~0.2mg を、ナイトロミンは 1 回量 1~2 mg を 8-アザグアニンは 1 回量 25~30mg を腹腔内に注入、TEM は 1 回量 0.1~0.2 mg を経口投与して使用した。なお同様の方法にて健康ラッテに各薬剤を使用し対照とした。また測定方法は尿酸は Benedikt の直接法、(ア) は Larson 氏の方法によった。まず対照として吉田肉腫移植前後の尿中尿酸および (ア) の 1 日排泄量の変動を見たが、移植前の各平均値を 100% として移植後の増減を % で示すと尿酸では (-) 21% より (+) 36%, (ア) は (-) 26% より (+) 36% の変動を示した。次ぎナイトロジェンマスタードを使用すると対照では尿酸 (ア) において増加はないが、吉田肉腫移植ラッテで尿酸の軽度の増加、(ア) の著明な増量を見た。ナイトロミンにおいても対照例で尿酸、(ア) はほとんど増加していないが、移植ラッテで尿酸の増量 (ア) の著しい増加が見られた。次に TEM 例では対照群に比較すると移植ラッテで尿酸の増量ならびに (ア) の増加を見た。8-アザグアニンでは対照例で注射翌日尿酸量の著明な増量があるが、その翌日にはほとんど前値に復帰する曲線を描き、(ア) では全経過を通じほとんど変動を認めなかった。吉田肉腫移植ラッテにおいても尿酸量は対照例と同様の曲線を描き、(ア) で変動を認めなかった。8-アザグアニン注射により尿酸量の著しく増加することについては目下追求中である。8-アザグアニンを除き三種の薬剤における (ア) 量の変動を比較すると全例に増量が見られ、ナイトロジェンマスタードでは割合急激に上昇し、ナイトロミンはそれに比し漸次上昇し TEM はさらに緩徐に上昇するのが見られた。なお吉田肉腫移植後、対照例では平均 8 日、ナイトロジェンマスタード例で平均 16 日、ナイトロミン例は平均 18 日、TEM 例は平均 12 日、8-アザグアニンでは平均 12 日で死亡した。

(厚生省科学研究費による)

附 議

福井光寿：北研泰博士創製の Carzinophilin については、島田教授が詳細報告いたしているが、私どもは臨床的に 65 例に使用し腫瘍の縮小、腹水中癌細胞減少をみたもの 17 例あり、殊に肉腫系統に著変があり、軟骨肉腫、骨肉腫で高度の壊死化が認められ、1 例は腫瘍を切開、ソーハシ現在残存組織に腫瘍細胞を認めていない、今後詳しい研究を行う予定である。

芝 茂：1. Hodgkin 氏病に Aktinomycin を用い、治療前後の同じ部位のリンパ節を組織学的に検すると治療後明らかに reticulum cell が著明になくなり、一部を残すのみとなっており、fibrosis があらわれてきて効果を認むべき所見を呈しているのに新しく他の部にリンパ節の腫脹を開示したものがある。

2. また細網肉腫症に用いると、漸進的ではあるが、腫瘍の縮少を認めている時、これもまた前者と同様に治療中にもかかわらず、新しい部位にリンパ腺腫が現われてきたものがある。用いた Aktinomycin (日研) の量は、1 日量 100r~150r である。

202. キノン誘導体の制癌作用について

酒井純雄, 斎藤伍作, 養田健二, 福岡文子

(科研化学, 癌研究所)

On the Anti-tumor Effect of Quinone Derivatives.

SUMIO SAKAI, GOSAKU SAITO, KENJI MINODA,

FUMIKO FUKUOKA.

著者の一人福岡の考案せる NF-肉腫を用うる in vitro 試験法および Ehrlich 腹水癌を用うる in vivo 試験法にてキノン誘導体 43 種につきその制癌作用をしらべた。キノン誘導体の制癌作用については Badger, Powell, Haddow, Domagk らの研究があるがわれわれの試験せる化合物は数種を除いてはその制癌性については文献に記載されていない。まず NF-肉腫を用うる in vitro 試験の結果を要約すると 1,4-Naphthoquinone の 2 の位置に Methylthio-基が導入された 2-methylthio-1,4-naphthoquinone. および 2 と 3 の位置に導入された 2,3-dimethylthio-1,4-naphthoquinone は 0.005% の低濃度で NF-肉腫細胞を 24 時間以内で殺滅している。さらに 2 の位置に Ethylthio-基, Carboxymethylthio 基および thioacetylenglycol 基が導入された化合物がこれに次ぐ。上記化合物の内 2-carboxymethylthio-1,4-naphthoquinone を除いては Ehrlich 腹水癌を用うる in vivo 試験法で有効であった。他方 Thio-quinone 以外の quinone 類では 2-methyl-1,4-naphthoquinone, 1-oxy-4-imino-naphthalene-2,5-diamino hydrochloride および 1,4-naphthoquinone oxim は 0.005% の低濃度で NF 肉腫細胞を殺滅しているが Ehrlich 腹水癌を用うる試験法では全く無効であった。

(一部文部省科学研究費による)

附 議

大 藁 卓: メチルチオナフトキノンの LD_{50} はどの程度でありましょうか。

酒井純雄: 2Methylthio-1,4-Naphthoquinone の毒性の点は $LD_{50}=100\text{mg/kg}$, 2-thioacetylenglycol-1,4-Naphthoquinone では 10mg/kg 以下である。

203. 吉田腹水肝癌の核酸代謝におよぼす制癌剤の影響

P^{32} による試験管内実験 (第2報)

石川 稔, 峯庭 昭, 福井良久, 鷺野昌夫 (名大第一内科)

Effects of Some Anti-cancer Agents on the Metabolism of Nucleic Acids. An in Vitro Study with Radioactive Phosphorus (II)

MINORU ISHIKAWA, AKIRA AEBA, YOSHIHISA FUKUI,
MASAO WASHINO

昨年に引き続き諸種制癌剤が、吉田腹水肝癌の核酸中への P^{32} 摂取におよぼす影響を試験管内実験によって検討した。

方法： 前回と全く同様である。すなわち Heparin 加吉田肝癌腹水に制癌剤および P^{32} (18 ~ 20 μ c/10cc) を添加し、37°C. 4時間振盪、細胞を遠心分離し、生理的食塩水にて洗滌後再び生理的食塩水に浮遊せしめてホモゲナイズ、1000 rpm 4分遠心する。この操作を2回行った後沈澱より DNA を、上清より RNA を、Leven, Klein-Beck, Barnum の方法をあわせ改変した方法によって、可及的純粋に抽出し、各サンプルについて磷および放射能を測定して Specific activity を計算した。また腹水漿の無機磷分割について Specific activity を求め、DNA, RNA の Specific activity のこれに対する比をもって腹水漿と細胞 DNA および RNA 間の4時間内における turnover rate とした。また制癌剤を加えないで、他は全く同様に行ったものを対象とした。

成績： 代謝拮抗物質：8-Azaguanin は 10mg/dl で DNA, RNA の両者において中等度に阻害を示したが、6-Mercaptopurine および Ametopterin は RNA のみにおいて、前者は軽度、後者は中等度に阻害を示した。

Demecolcin： 10mg/dl の高濃度により若干の阻害を（特に DNA において）示した。

Cortisone： 10 mg/dl, 100mg/dl において DNA, RNA 両者の turnover rate にかなり著明な低下が認められた。特に DNA に著明であった。

FWS-Strain の Influenza Virus： 制癌剤と全く同様の場合、すなわち Virus と細胞の接触が in Vitro のみにおいて行われた場合、および Virus の腹腔接種4時間後に腹水を採取して、これについて前者と同様に行った場合、すなわち Virus と細胞の接触が in vivo 4時間 in vitro 4時間の場合、の2つの場合いずれにおいても turnover rate の低下が認められた。

以上の成績よりみるに、代謝拮抗性の制癌剤はそれぞれ核酸の P^{32} turnover に若干の影響

を与えるが、作用の仕方に一定の差の存することが認められる。Demecolcin は細胞学的に分裂阻止を示す程顕著な影響はないが、若干の阻止作用があるように思われる。興味あるのは Cortisone で、試験管内でかかる作用を示すということは、白血病に対する治療効果等をホルモンとしての作用でなく薬理的な面より考える必要のあることを示している。また吉田腹水肝癌に対し FWS 系 Influenza Virus が Ehrlich 癌に対すると同様に撰发的に侵襲し、これを崩壊せしめることは、小野、永田らがヴァールス学会および本学会に報告した通りであるが、形態学的、免疫学的に未だ何等変化を呈していない時期において、このような変化の認められることは注意すべきことで、吉田肝癌細胞内において本 Virus が in vitro で実際に増殖し得るかどうか、というような点とともにさらに検討を加えたい。

204. 不飽和七員環状化合物の吉田肉腫に およぼす影響 (第4報)

附. 臨床2例に用いた実験成績

赤石健一, 吉松静男, 赤間良和, 佐藤 宏 (東北大, 桂外科, 国立弘前)

Effect of Compounds Having Unsaturated Seven Membered Ring Structure on Yoshida Sarcoma (4th Report) (Appendix : With Two Cases of Clinical Application of Colchicine-Derivatives)

KENICHI AKAISHI, SHIZUO YOSHIMATSU, YOSHIKAZU AKAMA,
KO SATO

われわれは昨年発表した Thiocolchicine, colchiceine-hydrazid の acetone 縮合体¹⁾, ならびに Trimethyl-colchicinic acid methyl ether d tartrate,²⁾ Colchiceinamid³⁾ を用い連続注射の際の投与方法を検討し、さらに臨床的に如何なる効果をおよぼすかを2例について試みた。

〔I〕吉田肉腫を用いた実験成績：連続投与はすべて体重 100~150 g のラットを用い、0.9% 食塩水 2 cc per 100 g を日に1回皮下に連用した。Thiocolchicine を移植後4日目のラットに用い、種々投与方法を検討して見たが、分裂細胞を中期で著明に破壊しているにもかかわらず、平均生存日数は対照例に比し4日前後延長したにすぎなかった。そこで移植後4時間目のラット腹腔内に表1.に示す如き3群の連続投与を行って見た。第1群および第2群はともに対照例よりは長く生存するが、腫瘍細胞の再増殖を完全には抑制し得なかった。しかるに第3群はこれを抑制し得て25日を超えて長期生存した。第3群の中期破壊像の蓄積を示せ

表 1

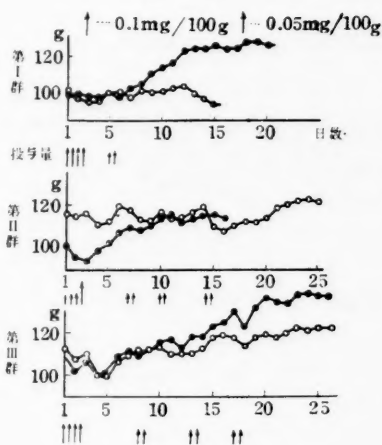
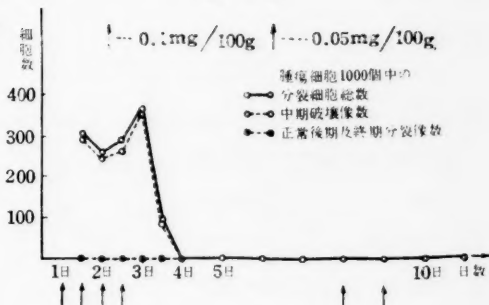


表 2



ば表 2. の如くである。以上の結果よりすれば、Thiocolchicine によって吉田肉腫腫瘍細胞の増殖を抑制するためには、初期に相当大量の投与が必要であり、かつ追加投与も充分でなければならぬ。しかしながらいずれの群も初期 4 回の投与において或る程度著明な体重の減少を示し、これを直ちに臨時的に用いることはできないと思われた。また他の Colchicine 誘導体をそれぞれ単独に用いて連続投与を行って見た結果では、ラッテをいずれも 15 日以上は生存せしめ得なかった。

そこでわれわれは Trimethylcolchicinic acid methyl ether d tartrate, Thiocolchicine, Colchiceinamid 及び Colchiceine-hydrazid の acetone 縮合体を表 3 に示す量を用いて、移植後 4~12 時間目のラッテ腹腔内に交互連続投与を行って見た。その投与方法を表 4 に示す。この交互併用投与によりラッテは移植後 20 日前後まで生存した。その分裂中期破壊の経過は表 5 に示す如く、投与開始後中期分裂像は次第に蓄積し、3 日目には腫瘍細胞のほぼ 40% を占めるに至る。中期破壊像もそれに伴って増加しつつは蓄積した中期分裂像の大部分が破

表 3

↑ (A).....Trimethyl colchicinic acid methyl ether d tartrete	0.5 mg/100 g (1/4 H. L. D.)
↑ (A)....."	0.2 mg (1/10 ")
↑ (B).....Thiocolchicine	0.05 mg (1/10 M.L.D.)
↑ (B)....."	0.02 mg (1/25 ")
↑ (C).....Colchiceinamid	0.1 mg (1/20 ")
↑ (D).....Colchiceine-hydrazid の acetone 縮合体	0.2 mg (1/10 ")

壊された像を示すに至る。その後分裂像は減少しほとんど消失したかの觀を呈するが、20日前後には若干細胞分裂が見られ、追加投与に未だ検討の余地を残すと考えられる。この colchicine 誘導体による 併用交互連続投与においてラットの体重が全投与期間を通じて投与開始直前の体重以下に下らぬことは、臨床的応用を考える時一つの大きな利点であると考えられる。

〔Ⅱ〕 臨床的実験成績： われわれは colchicine 誘導体併用投与を臨床例 2 例に試みた。

〔第 1 例〕 右癌性肋膜炎。

(56 才、♂) 右肺 S₄ に限局する肺癌にて中肺葉切除術を施行

した所、術後 11 日目の右胸腔穿刺液中に腫瘍細胞多数証明され、分裂像も腫瘍細胞のほぼ 2% に見された。そこで Trimethyl colchicinic acid methyl ether d tartrate 20 mg を胸腔内に注入した所、3 時間目には中期分裂像の染色体がいわゆる ski pair を作って散乱している像が見られ、時間の経過とともにその蓄積像も現われてきた。24 時間後さらに Thiocolchicine 10 mg を胸腔内に追加注入した所、分裂細胞は中期にてさらに著明に破壊蓄積され、33 時間目には腫瘍細胞のほぼ 20% を占めるに至った。腫瘍細胞はこれに伴って減少し、48 時間後には全く見出されなくなり、6 日目、7 日目および 10 日目のそれぞれの胸腔穿刺液中でも再び分裂の徴候を示さず、注射開始後 15 日以後には穿刺液採取不能となった。以上の胸腔穿刺液中の腫瘍細胞および分裂中期破壊像の消長の経過を表 6. に示す。ただし胸腔内直接注入は強い胸痛を伴う。

〔第 2 例〕 例左癌性肋膜炎甲状腺癌左肺転移。(63 才♂) この例は主に点滴静注を行うことにより副作用は軽度の下痢が見られるのみであった。投与量は Thiocolchicine 27 mg (3 mg は胸腔内注入) 4 回分注、Trimethyl colchicinic acid methyl ether d tartrate 10 mg 1 回、

表 4

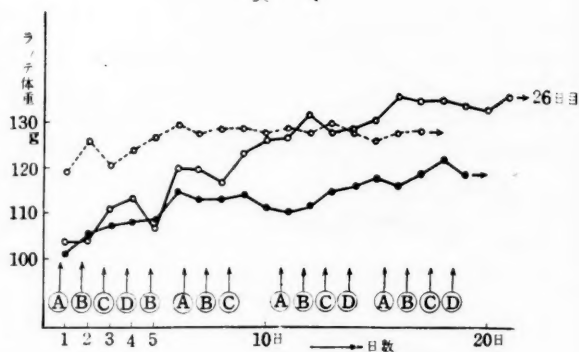


表 5

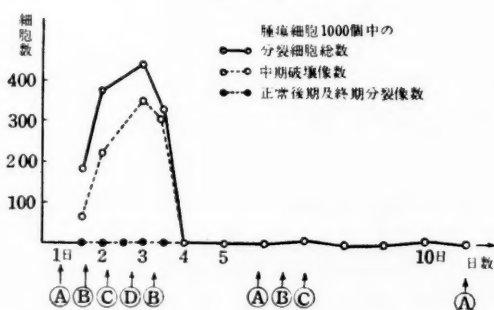


表 6 癌性肋膜炎 (56 才♀) 胸腔穿刺液

	数ヘタ腫瘍細胞数	正常前期及中期分裂像数	中期破壊像数	正常後期及終期分裂像数
注前	1000	4	0	15
注射	Trimethylcolchicinic acid methyl ether 20mg 胸腔内注入			
3°	500	1	10	0
6°	500	0	46	0
9°	250	0	27	0
24°	Thiocolchicine 10 mg 胸腔内注入			
27°	40	0	4	0
30°	150	0	23	0
33°	88	0	20	0
48°	0	0	0	0
6日	0	0	0	0
7日	0	0	0	0
10日	0	0	0	0
15日	胸水採取し得ず			

Colchiceinamid 10 mg 1 回および colchicine 4 mg 1 回で、第 1 例と同様に臨的に好結果を得たので報告した。以上の臨床 2 例は引き続き経過観察中である。なおこの研究は東北大学理学部野副教授および同教室員の協力により行われたものである。

註 1) 昨年 M.L.D. 1 mg~0.5 mg と発表したがその後検討の結果 M.L.D. 2 mg と判明しましたので訂正します。 2) Goldbesg & Ulyot: Cancer, 3, 124-129, 1950.; Leiter & Hartwell: J.N.C.I., 13, 379~392, 1952. 3) Leiter & Hastwell: J.N.C.I., 13, 731~739, 1952.

(文部省科学試験研究費による)

205. 6-Mercaptopurine の動物移植悪性腫瘍におよぼす影響

山元清一, 水之江駿一郎, 馬島清人, 野村忠男 (名大産婦人科)

Effect of 6-Mercaptopurine on Implanted Malignant Tumor of Animal
SEIICHI YAMAMOTO, SHUNICHIRO MIZUNOE,
KIYOTO MAZIMA, TADAO NOMURA

われわれは 6-Mercaptopurine を吉田肉腫, 腹水肝瘤, およびエールリッヒ瘤の腹水型, 皮下腫瘍型に用いそのおよぼす影響を調べた。

1) 吉田肉腫におよぼす影響: 移植第 5 日目の雑系ラッテ 30 匹を用いその腹腔内に 6-Mercaptopurine 30 mg/kg~150 mg/kg の 1 回注入を行った。その変化は 30~50 mg/kg

では注入後 48~72 時間, 100~150 mg では 24~96 時間頃が最高である。細胞の変化としては細胞数の減少, 分裂数の減少, 胞体の変形, 破壊, 原形質の空泡性変化, 核脱出等がみられるが著明ではない。生存日数はともに対照との差がほとんど認められない。

2) 腹水肝癌におよぼす影響: 雑系ラッテ 15 匹を用い, その移植第 8 日目の腹腔内に 6-Mercaptopurine 30 mg/kg の 1 回~3 回連続注入を行った。細胞数の減少は注入後 3 時間頃より始まるが, 72 時間頃が最高である。しかしこれも生存日数は対照と変らない。

3) エールリッヒ腹水癌におよぼす影響: 黒田系純系マウス (平均体重 17 g) 20 匹を用い, その移植第 6 日目の腹腔内に 6-Mercaptopurine の 30 mg/kg~100 mg/kg の 1 回および連続注入を行った。変化は 6 時間頃より始まり 48~72 時間頃が最高である。原形質の消失, 空泡性変化, 核の膨化, 染色体の散乱等見られる。注入前後における体重の変化はほとんどない。生命の延長も 3~4 日で永久治癒はみられない。

4) エールリッヒ皮下腫瘍型: 黒田系純系マウス 15 匹を用いその皮下腫瘍の周囲に移植後 14 日目より 6-Mercaptopurine 100 mg/kg 3~5 回連続注射を行った。腫瘍の注入前後における大きさの変化はほとんどなく, 体重の増減もみられない。以上の実験よりして, 6-Mercaptopurine は吉田肉腫, 腹水肝癌, エールリッヒ癌に対して著しい制癌効果は認められないものと思われる。

(文部省科学研究費による)

206. 8-アザグアニンによる癌治療の研究 (第 III 報)

吉田肉腫におよぼす影響 (特に DNA 量の消長について)

芝 茂, 木本静广, 今村 恒 (阪大微研外科)

Effects of 8-Azaguanine on Malignant Tumors (III)

It's Effects on the Yoshida Sarcoma (Estimation of DNA Content)

SHIGERU SHIBA, SHIZUMA KIMOTO, HISASHI IMAMURA

8-アザグアニンの吉田肉腫に対する作用に関しては, すでに第 13 回日本癌学会で, 延命効果, 腹水腫瘍細胞の形態学的観察, 腹腔内病変の問題ならびに DNA の消長等について述べたが, 今回は, さらに腹水および大網腫瘍 (腹腔内臓器への浸潤) を観察の対象として, 本剤の作用を DNA 消長の側から見た成績を報告した。全般的にいて, 本剤を腹腔内投与および皮下投与した場合の実験成績から見ると, やはり或る程度抑制的に作用するということがいえると思う。

すなわち, 一定条件下に腹腔内へ本剤を連続投与した後の腹水 DNA 濃度は対照に比し 40

% 近く低下する、そして細胞数減少とは全く比例しない。すなわち、per cell 値 0.92×10^{-6} μP を方向係数とする私のいう基準曲線の上に乗らない。しかし皮下投与では、腹腔内投与に比し DNA 濃度の減少は少く、約 20% であった。

また腹水に対する薬剤の一回投与の場合の時間的な影響を観察したが、腹腔内投与と皮下投与の間に異った様相を呈することを知った。すなわち、腹腔内投与では 12 時間から 24 時間後に約 30% の判然とした DNA 濃度の低下を来し、36 時間後にはすでに投与前の値に復する。これは前回報告した腹水腫瘍細胞の形態学的な変化、すなわち、Pyknosis—ならびに Karyorrhexis-Line に一致しておる。

皮下投与の場合には DNA 濃度低下の開始は同様 12 時間頃より始まるが、その減少は 10% 強で全般に低く、しかも 36 時間後まで継続する。

さらに吉田肉腫の腹腔内浸潤におよぼす影響を大網腫瘍を代表して観察したが、腹腔内投与の場合と皮下投与の場合では、その重量にはほとんど差を認めず、7 日目の平均大約 0.73~0.61 グラムであったが、対照値は 2.73 グラムで両者とも大約 75% の減少を示していた。

しかし単位重量当りの DNA 量は、腹腔内投与、皮下投与、ならびに対照ともに非常に近似した値を示しそれぞれ 473.6, 455 および 485.6 μP /gm. であった。

附 議

寺島 寛： 昨年の本学会で河野等と一部発表した如く、吉田肉腫、腹水肝癌に対し、ナイトロミンを静脈内および腹腔内投与した場合の相違を DNA 量により比較すると、静脈内投与の場合は大網その他の実質性腫瘍の DNA 量がより減少し、それに比して腹腔内投与の場合は腹水中腫瘍細胞の DNA 量の減少が著明であった。本発表と関連ある成績であると思われるので追加する。

207. 8-Azaguanine の腫瘍におよぼす影響とその有効化

近藤達平, 丸山哲郎

The Influence of 8-Azaguanine on Tumors and Its Enhancement.

TATSUHEI KONDO, TETSURO MARUYAMA

(II. Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine)

Recently various kinds of carcinostatic medicines have been widely used clinically and new ones are contrived one after another, but the trouble common to them is that a medicine exerts action on some tumors effectively but does not have any influence on other tumors and thus shows different carcinostatic effects according to the kind of tumors. For example, we have had four cases of Hodgkin's disease and the two of them were not influenced by 8-azaguanine but TEM was efficacious, and the other two were not influenced by nitromin or TEM but

8-azaguanine was efficacious and this fact was confirmed pathohistologically. From these facts I believe that it will be very interesting to bring the cause of efficacy and inefficacy to light, to determine the suitability of medicines by studying the tumor specificity, and to find some way of making the inefficient medicines effective.

For this experiment, we used 8-azaguanine, which is known as an antagonist to purine, and this carcinostatic compound has been widely publicized for its good efficacy since Kidder (1949) proved its efficiency on mouse tumors for the first time.

Hirschberg (1952) stated that, azaguanine resistant tumors desaminate 8-azaguanine to 8-azaxanthine, which has no efficacy upon tumors, but azaguanine susceptible tumors desaminate very weakly or do not desaminate.

For our study we used tumors of rats and rabbits; for rat tumors we used the Yoshida sarcoma, the ascites hepatoma, and the Takeda sarcoma, and for rabbit tumors the Brown-Pearce tumor. Kidder said that with one exception, i.e., the August carcinoma, all rat tumors were resistant to the carcinostatic action of 8-azaguanine, but the Brown-Pearce tumor, on the contrary, had its growth significantly inhibited by this compound.

In case of our three kinds of rat ascites tumors, according to the result of loading 8-azaguanine 100 mg/kg and measuring the cell counts and the mitotic rate and otherwise examining cancer cells microscopically, the Takeda sarcoma was most strongly influenced by this compound, the Yoshida sarcoma followed this, and the ascites hepatoma was hardly influenced by it. The Brown-Pearce tumor was strongly influenced. For example, in case of the rat ascites tumors both cell counts and the mitotic rate were reduced to a minimum 6 hours after giving the substance, and then gradually restored to the original state in 24 to 48 hours. We did not find a marked prolongation of life. When we used nitroimin on the same three kinds of ascites tumors, the Yoshida sarcoma was most strongly influenced, the ascites hepatoma followed and the Takeda sarcoma was hardly influenced. When we compare this fact with the aforesaid fact, we can understand the tumor specificity against carcinostatic agents.

So we experimented with the desamination by the ascites tumors and the Brown-Pearce tumor and obtained the result as shown in the diagrams. Ammonia measurement was performed by the method of Sobel et al.

As regards desamination per tumor cell, the ascites hepatoma desaminated $2.13\mu\text{g}/10^6$ cells, the Yoshida sarcoma $1.06\mu\text{g}/10^6$ cells, and the Brown-Pearce tumor 0, and they diminished parallel to the efficacy of 8-azaguanine against these tumors. However, the Takeda sarcoma made an exception, and it desaminated very strongly: $8.04\mu\text{g}/10^6$ cells. We are now studying why the Takeda sarcoma

was strongly influenced by 8-azaguanine in spite of its intense desamination.

Now when we looked at desamination per tissue weight, we could not find any relation to the efficacy of this compound. Therefore, we can understand that it is absolutely indispensable to measure desamination per nucleus number.

The livers of these rats showed the tendency similar to that of the tumor itself, and the livers of the ascites hepatoma rat showed stronger desamination than those of the Yoshida sarcoma rat and the latter were stronger than those of the normal rat in point of desamination. When we compared the normal rabbit with the Brown-Pearce tumor rabbit, the livers of the latter had weaker desamination than the former.

Since the desamination of the azaguanine resistant tumor is strong, if we can inhibit this desamination, the compound will be able to act more strongly on the tumor, and on the basis of this supposition we performed the following experiment.

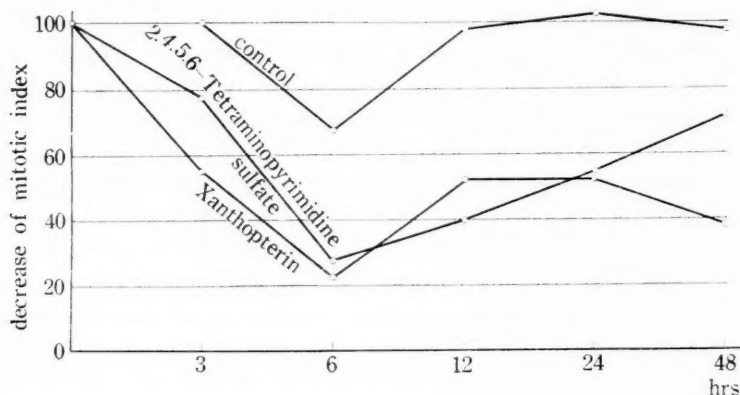
First we added folic acid, xanthopterin, vitamin B₂, and 2, 4, 5, 6,- tetraminopyrimidine in vitro, and put into 8-azaguanine after preincubation for 30 minutes, and we found desamination was reduced in each case by 18.1% in case of folic acid, 30.1% in xanthopterin, and 21.0% in tetraminopyrimidine. Then we injected these compounds into rats and after 1 hour injected 8-azaguanine. According to the test of the cell counts and the mitotic rate 8-azaguanine was made more effective by xanthopterin or by tetraminopyrimidine. (文部省科学研究費による)

Comparison of 8-Azaguanine Desaminase by Ascites of Ascites Hepatoma, Yoshida Sarcoma and Takeda Sarcoma and by Brown-Pearce Carcinoma.

	Ascites Hepatoma	Yoshida Sarcoma	Takeda Sarcoma	Brown-Pearce Carcinoma
$\mu\text{gNH}_3\text{-N/hour}$ /1c.c.(g) tissue	103.91	142.97	345.23	0
by cytofraction	103.91	112.77	292.59	
by supernatant fluid	0	30.19	52.64	
Cell count (1c.c.)	0.52×10^8	1.14×10^8	0.50×10^8	
$\mu\text{gNH}_3\text{-N/hour}$ / 10^3 cells	2.13	1.06	8.04	0



Inhibition of 8-Azaguanine Desaminase in Yoshida Sarcoma by Xanthopterin and 2, 4, 5, 6-Tetraminopyrimidine Sulfate. (Observed in vivo)



208. 癌化学療法 of 臨床並びに病理組織学的研究 (第4報)

8-Azaguanine について

岩井芳次郎, 河崎明彦, 石塚慶次郎 (国立東一病院外科)

Clinical Studies on Cancer Chemotherapy (IVth Report. 8-Azaguanine)

YOSIJIRO IWAI, AKIHIKO KAWASAKI, KEIJIRO ISUZUKA

われわれは 8-Azaguanine について昭和 28 年 11 月以降当院外科で主として手術不能, 術後再発の悪性腫瘍患者にこれを用い経過を観察した。本剤の臨床応用について欧米文献では, 動物実験の割に臨床報告は少く, 今まで諸家の報告によれば, Armstead, Barchenal (1949) が初めて発表しているが, これは毒性に関する臨床的予備実験であり, Straus, Berson の報告では効果は認められていない。しかるに本邦では本剤の臨床的抑制効果のある報告も多く見られる。われわれもこれを用いたので, 本学会で臨床経過を (第 16 回日本臨床外科医会で発表) 総括し, 病理組織学的ならびに細胞学的影響をのべる。

臨床所見 : 症例は 30 例で, 年齢, 性別, 臨床診断, 組織診断, 使用量, 臨床効果は別表に示す。使用総量と臨床的效果の間には特に関係は見られず, 組織学的には大量投与例に制癌作用が著しいようである。1 回 80~160 mg を使用, 800 mg を 1 クールとした。臨床効果は, 腫瘍の消失 2, 縮小, 軟化 9, 気分の好転 7, 浮腫, 腹水の減少 6, 胃通過障碍の消失 6, 疼痛, および全身異和感の消失, 解熱等である。副作用はいずれも個人差がはなはだしいが注射痛 18 (60%), 発疹 13 (43%), 顔面紅潮 8, 全身倦怠 8, 食欲不振 7, 悪心 6, 嘔吐 2, その

No.	氏 名	性	年	臨 床 診 断	組 織 診 断	使 用 量	臨床効果
1	I. Y	♀	31	胃 癌 再 発	腺 癌	1,120	*有効
2	K. Y	♂	58	"	"	400	無効
3	T. H	♂	54	胃 癌	"	800	不変
4	K. I	♂	50	胃 癌 再 発	単 純 癌	1,600	やや効
5	H. U	♀	72	胃 癌	"	800	無効
6	S. H	♂	42	"	不 明	400	不変
7	K. I	♂	64	胃 癌 再 発	腺 癌	800	"
8	T. T	♂	51	胃 癌	単 純 癌	1,280	やや効
9	M. K	♀	64	"	腺 癌	500	"
10	T. O	♀	53	"	不 明	1,360	不変
11	T. M	♂	59	胃 癌 再 発	腺 癌	1,360	有効
12	S. T	♀	41	副 腎 腫 再 発	副 腎 腫	1,960	"
13	M. T	♂	20	"	"	520	やや効
14	S. Y	♂	71	鼠 蹊 部 肉 腫	細 網 肉 腫	2,400	著効
15	T. N	♀	46	"	"	1,600	不明
16	M. Y	♂	73	肝 癌	へ ハ ト ム	240	不変
17	H. M	♀	64	大 腸 癌 再 発	単 純 癌	320	"
18	R. I	♂	49	骨 盤 腫 瘍	不 明	1,920	やや効
19	H. N	♀	32	乳 癌 再 発	腺 癌	1,200	著効
20	T. H	♂	30	"	不 明	800	有効
21	S. I	♀	54	"	腺 癌	1,600	"
22	D. S	♂	74	頸 部 腫 瘍	細 網 肉 腫	1,600	"
23	T. H	♂	60	"	不 明	1,280	無効
24	Y. S	♂	61	胃 肉 腫	滑 平 筋 肉 腫	1,040	不明
25	R. K	♂	60	食 道 癌	扁平上皮癌	960	"
26	T. T	♂	32	脳 腫 瘍	グリオーム	480	不変
27	M. H	♀	63	胆 道 癌	円 柱 上 皮 癌	1,760	無効
28	T. K	♀	61	"	腺 癌	480	不変
29	S. K	♂	47	皮 膚 癌	扁平上皮癌	1,200	悪化
30	K. U	♀	19	後 腹 膜 腫 瘍	細 網 肉 腫	720	やや効

* 著 効：腫瘍の消失並びに主訴の消失

有 効：腫瘍の縮小並びに主訴の軽快

やや効：主訴の軽減とした

内、発疹の重篤なもの3例、これは四肢に見られる紅斑で、次第に顔面、前胸部、腹部におよび融合して地図状となる。また小出血斑、水疱を形成し、落屑、ニコルスキー現象陽性のものもある。本剤中止で漸次消失する。発疹に対する各治療は余り効果を期待できず。われわれはこれを『Azaguanine Dermatitis』と呼んでいる。本剤投与で出血性傾向を示すものが時に出現する。すなわち、皮膚および粘膜の小出血斑、眼瞼結膜の溢血、歯齦出血、性器および臓器出血等で、血小板減少、出血時間延長、最高血圧低下、Rumpel-Leede氏現象出現、V. Borbély氏毛細血管抵抗性の減弱を少数例に見たことは、Kachexieの状態が関与するとして

も、血管壁の病変が、血液凝固障碍と関係あるようである。また造血臓器に対する影響は少く多少の変動を見たのみで、肝、腎機能には著変を見ず。

病理組織学的所見： われわれの観察し得た 30 例中、9 例の剖検を得、病理組織学的に本剤の効果を検索したが、腫瘍のもつ特異性や複雑な組織変化のもとで効果判定は困難であるが、2, 3 の有効と考える組織および細胞学的所見を得た。すなわち、悪性腫瘍患者の手術不能例に数回に亘り Needle biopsy または試験切除を行い、これを比較し、また剖検例で手術標本と対比、各主要臓器ならびに転移巣の組織学的変化を検索したので 2, 3 の症例をのべる。症例 19：授乳期に乳癌を発生し、乳房切断を行うも、3 カ月後前胸部皮膚、後腹膜腔リンパ腺および肝転移を来し、Röntgen, Co⁶⁰, Nitromin, Hormone を用いたが全く効果なく、症状悪化のため、本剤を投与した所、320 mg で皮膚転移巣は消失、この時の肝穿刺像では、癌細胞は空胞変性を呈し、Mitose は少く、さらに 880 mg 使用後、癌細胞排列乱れ、Mitose を認めず、核濃縮は強く、間質には Fibrose を見る。剖検でこの肝転移巣は広汎な出血壊死を呈し腫瘍辺縁部も細胞の萎縮、分裂の進行が阻止されるため巨大細胞出現し、癌細胞の脂肪変性を見た。この例は臨床的に軽快するも、3 回目の肝穿刺で出血死の転機を取った。症例 14：左鼠蹊部巨大腫瘍 (19×11 cm) の腹腔内転移を認め、使用前 Biopsy では、Mitose の強い生育旺盛な細網肉腫であった。本剤 160 mg 使用により腫瘍の緊張感は消失、800 mg 使用後 Biopsy では、細胞は所々、核に変性を呈し、濃染し、Mitose もなく、一部 Fibrose を見た。その後 Co⁶⁰ の併用を試み腫瘍は一段と縮少し、2400 mg 使用時この腫瘍は雀卵大に縮少した。この組織では腫瘍細胞はなく、Narbe であり、所々に角化層を認め、現在患者は体重増加し全く健康である。症例 30：腹部腫瘍で開腹し、剔出不能の巨大細胞肉腫で本剤 720 mg を施行、腫瘍による腸狭窄のため死亡した。この例で癌細胞の Mitose の数を算定し、使用前 2,000 個中 22 個が使用後は 2,000 個中 1 個を数えるのみで癌細胞は減少し Tropic Karyorrhexis を呈した。その他、臨床効果と組織効果とは特別の関係はない。すなわち頸部腫瘍が極端に縮少した例で再三の Biopsy にて、組織像は著変を見ず、また症例 27：で副作用強く、臨床的に無効であったものが、癌細胞の崩壊、減少、ならびに広汎な線維化を見ている。その他の例に PAS に好染する癌細胞や、癌細胞の変性に伴う広汎な染色質流出を見ること、Mitose の減少、Karyolyse、さらに生育阻止と考えられる組織の線維化、膠原化を認めた。

総括： 諸家の報告の如き癌組織の出血、ならびに壊死ということは正常でも起り得るので、程度の差こそあれ、効果の判定にはならない。そこで細胞学的検索を行い、少数の組織効果を見ているが、本剤使用時の変化は、当然起り得る変化の強い破壊作用とも思われるので、われわれはこの化学療法の真の効果判定には手術後の再発予防の統計調査により始めて決め得るも

のであると考えている。今回は今までに観察した臨床ならびに病理組織学的所見について報告した。
(文部省科学研究費による)

209. 8-アザグアニンによる悪性腫瘍の治療成績

畔柳 繁, 宮嶋碩次, 広田正与, 山名卓爾 (癌研病院内科)

Effect of 8-Azaguanine on Malignant Tumors.

SHIGERU KUROYANAGI, SEKIJI MIYAJIMA, MASAO HIROTA,
TAKUJI YAMANA

悪性腫瘍患者に対して 8-アザグアニンを使用し次のような結果を得た

1. 使用患者: 症例総数 20 例 (胃癌 8, 肺臓癌 4, 食道癌 3, 膵臓癌 2, 肝臓癌 1, 縦隔洞腫瘍 1, 後腹膜腫瘍 1) で性別は男 13 人, 女 7 人, 年齢は最低 30 才, 最高 73 才であり, 症例の大部分が根治手術不能あるいは根治手術後の再発例である。

2. 投与方法ならびに投与量: 1 回量 40 mg~160 mg, 1 日 1~2 回連日投与 (腎筋内注射) し, 副作用の強く現われた時は休止期をおいて再投与し, 投与総量は最小 200 mg~最大 2,400 mg を使用した。

3. 治療効果: 有効と認められたものは 6 例であったが, いずれも自覚的症状の改善のみで他覚的所見の改善は全例ともみられなかった。すなわち食道癌および噴門癌による嚥下困難の軽快したもの 7 例中 3 例, 後腹膜腫瘍および胃癌手術後再発による腰痛の軽減したもの各 1 例, 肺臓癌による咳の軽快したもの 1 例があった。なお死後剖検した 4 例 (胃癌 2, 食道癌 1, 肺臓癌 1) について病理組織学的検索を行ったが, いずれも本剤による効果は認められなかった。

4. 副作用: ほとんど全例にみられ, 食欲不振, 全身倦怠感, 注射局所痛が最も多く, 次いで悪心, 発疹, 下痢などがみられた。これら副作用防止のためにビタミン B₆, K, メチオニンなどを用いたが, なお副作用が強いため治療継続不可能になったものが 7 例あった。

5. 臨床検査所見: 白血球減少は 8 例にみられたが著明な減少を来した例はなかった。また肝機能, 腎機能は使用前後に明らかな差異は認められなかった。

210. 哺乳動物臓器の抽出物 (多糖類) のエールリッヒ

腹水癌におよぼす作用

高師 敏, 蜂須賀太郎, 尾崎 陽, 藤田辰夫

The Effect of Polysaccharide on Ehrlich Ascites Carcinoma

SATOSHI TAKASHI, TARO HACHISUKA, HIROSHI OZAKI,
TATSUO FUJITA

(The 1st Pathological Institute, Osaka University)

The degenerative changes induced in Ehrlich ascites carcinoma with polysaccharide extracted from human placenta, beef liver (BL-P), Yoshida sarcoma, Ehrlich ascites carcinoma (EAC-P) and its solid tumor have been reported from this laboratory last year.

The material used in this experiment was obtained through the following procedure. The tissue was extracted with N/10 HCl at 100°C in a boiling water bath, and protein was removed with 50% trichloroacetic acid, then supernatant was treated with alcohol, acetone and ether. All protein reactions of the preparations thus obtained were negative and Molish's reaction was intensively positive. The result of chemical analysis of the preparation was as follows, as expressed in percent.

Ash 1.52 Hydrogen 6.76 Carbon 37.72 Phosphorus 0.0

Total nitrogen content 1.25 Reducing sugar after hydrolysis 86.3

On the 6th day after inoculation of Ehrlich ascites carcinoma subcutaneously on the back of a mouse the tumor enlarges as big as a bean, with a small necrotic center. Surrounding this, deeply basophilic stained round carcinoma cells crowded with each other, and young tumor cells were found in external layers. An infiltrative growth of cells into muscle and fatty tissue was observed.

Injection of 0.1 cc of distilled water or physiological saline showed no influence upon carcinoma, but increase in size of nucleus.

By administration of 5.0 mg MCR (Matsubara's reagent) necrosis and hemorrhage with an appearance of islets here and there in tumor tissue were observed, and capillaries were dilated. It is a kind of characteristic change caused by MCR.

In the BL-P or EAC-P injected mice, cytoplasm of tumor cells became transparent showing various forms and cytolysis. The nuclei became poor in chromatin, deformed and transparent, and nucleoli or fragments of chromatin residue only remained. Thus the external layer composed of tumor cells became thinner, the arrangement of cells irregular and finally it shows no structure of layers. The extent of necrosis in treated group is larger than untreated, but as far as

hemorrhage is concerned there is no difference between them. Three groups of mice inoculated the Ehrlich ascites carcinoma subcutaneously on the back have received intraperitoneal injection of BL-P (1.0, 5.0, 10.0 mg were dissolved in distilled water) once a day 12 times successively following the day of inoculation. The weight of tumors on the 14th day is shown in Chart 1. In a group of mice receiving 12 injections of 10.0 mg, significant inhibition of the tumor growth was observed.

The effect of polysaccharide upon catalase activity of mouse liver. The activity of liver catalase was determined in July and August, when it has been said to show less seasonal fluctuation. Permanganate titration method was used for determination.

a) Liver catalase activity in five normal mice was 9.2~11.5 (mg).

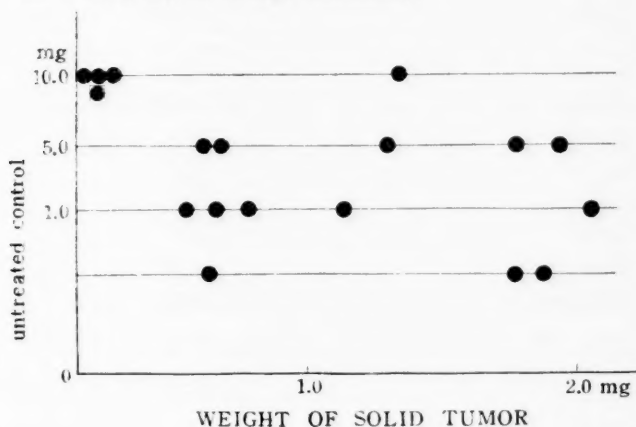
b) Liver catalase activity of tumor bearing mice. As shown in the table, the catalase activity of mice bearing Ehrlich ascites carcinoma were in the range of normal value during the first 6 days after inoculation and then decreased with the growth of cancer. On the 12th day it showed 5.8, in average, and died after two weeks. In subcutaneously implanted animals, the catalase activity remained normal for 10 days, but on the 10th day it decreased to 9.2, on the 17th day to 7.7 and on the 19th day to 6.0 in average respectively.

c) Depressing action of polysaccharide on liver catalase in mice. By administration of 1.0 mg of MCR intraperitoneally into untreated normal mice, the liver catalase activity was normal (9.2~10.3). However with injection of 1.0 mg BL-P

Chart 1.

Weight of solid tumor on the 14th day.

The tumor bearing mice have received intraperitoneal injection of BL-P every day for 12 days continuously.



it slightly decreased (8.7~9.5). By two injections of 1.0 mg BL-P in every 12 hours it decreased as low as 5.3~6.6.

The catalase activity of liver of the mice bearing 6-day-old tumor intraperitoneally decreased to 4.5 by BL-P, 6.5 by MCR, 6.8 by EAC-P, on the 9th day to 4.0 by EAC-P. The liver catalase of the mouse bearing 12-day-old solid tumor on the back decreased to 2.7~6.0 by administration of 5.0 mg BL-P.

In view of these results, it is concluded that the polysaccharide extracted not only from cancerous tissue but also from normal tissue has a catalase depressing activity in both normal and tumor bearing mouse liver.

Table 1. Liver catalase activity

Normal mice		Ehrlich ascites carcinoma		
No.	(mg)	No.	Days after inocul.	(mg)
1	11.5	6	4	9.7
2	10.8	7	5	9.2
3	10.5	8	6	7.8
4	9.5	9	7	4.3
5	9.5	10	8	8.5
Average	10.3	11	9	6.6
		12	10	8.4
		13	11	6.5
		14	12	5.8
		15	13	6.5
		16	14	5.5

211. Ehrlich 癌および吉田腹水肝癌に対する Influenza Virus の Oncolytic effect について

小野三郎, 服部於菟彦, 永井好之, 永田育也 (名大第一内科, 細菌)

Oncolytic Effect of Influenza Virus upon Ehrlich Carcinoma and Yoshida Ascites Hepatoma.

SABURO ONO, OTOHIKO HATTORI, YOSHIYUKI NAGAI,
IKUYA NAGATA

I.V. が Ehrlich 腹水癌を介して増殖し, 腫瘍細胞が激減する事実を認めたのは Ackermann である。われわれはまず, Ackermann によって恵与された NW 株を Ehrlich 癌に作用させて, ここにおこる現象を形態学的な立場と Virus 学的な立場と二つの方向から検討した。

Ehrlich 癌接種後第7日目のマウス腹腔に I.V. を注入する。この際 Virus の量が多量の

場合にはすでに4時間頃から腫瘍細胞の減少がみられ、少量の Virus を用いる場合には、時間的にかなり遅れて24時間頃より腫瘍細胞が減少して来る。腹腔内に入れられた Virus はこの時、腫瘍細胞の減少と交叉的に上昇して、活潑な Virus 増殖のあることが示されている。このような腫瘍細胞の数量の上の減少から推して、当然、退行変性に陥った腫瘍細胞が多数に見られるのであって、細胞質では、Protoplasmalysis、核の側では Pyknose, Karyorrhexis, Karyolyse というような細胞像にしばしば遭遇するのである。かかる変性の過程は一方超生体染色でも明らかにされるのであって、中性赤顆粒が、まだ数の上での減少の著明でない時機から明瞭に増加し来り、糸粒体にも若干分散、崩壊が見られる。さらにこの状況を位相差顕微鏡で観察すると核、ことに核小体に大きな変化のあることが認められる。すなわち Virus の侵襲を蒙った腫瘍細胞の核小体はその大きさを変じ、あるいは膨大し、あるいは中に Fenster を作り、あるいは細かい Pseudonukleolen というべきものを多数に作りあげ、あるいは核構造が不明となるというような核変性の模様を示している。

次に、I.V. の Ehrlich 癌に対する Oncolytic effect から発展してわれわれは吉田肉腫についても同様の実験を行い来ったが、これでは明瞭な制癌効果を認めることができなかった。ところが、同じくラッテで吉田腹水肝癌についても同様の実験を行って見たのであるが、ここでは Virus の増殖も、癌細胞の崩壊もあるのであって、一つの新しい Virus-Host-System を設定することができた。すなわち Virus の増殖は Ehrlich の場合より遅れかつ幾分低くはあるが確実にみとめられ、腫瘍細胞数の減少と全く交叉的な態度をもっている。この場合にも Ehrlich 癌の時と同様に、質的にも、退行変性的変化が見られるのであって核の Rrhexis, Pyknose, あるいは Protoplasmalysis の像をみとめることができる。Insel は全体として崩壊するのではなく、まず個々の細胞に分散して、崩壊に陥るもののように思われる。この状況を、位相差顕微鏡および J.G. および N.R. 超生体染色で観察すると Ehrlich の場合同様、Neut.rot 顆粒の増加が細胞質にみられる一方、核小体の膨大化、不正化、あるいは分散消失というような変化がみとめられるのである。他方また P³² を用いての実験では、腫瘍細胞に数的にも質的にも何らの変化のない時期すなわち Virus 接種後4時間ですでに P-Incorporation にかんりの減少のあることを知ったのである。

Virus を作用させた腹水癌ラッテの体重曲線を見ると、すなわち Virus の増殖によって腫瘍細胞は減少乃至は消失し、体重も一応は下降するのであるが、10日目頃から体重曲線は再び上昇する、このとき腹水中に腫瘍細胞は出現し増加しつつは死亡する、この斃死例はほとんど洩らさず腹腔内に巨大な腫瘍塊を蔵している。

ここにことに抗癌剤としての立場から二つのことがらが問題にならざるを得ないのである。

その一つは Virus の増殖が必然的に招来する Antibody の出現であり、他の一つは Solid の腫瘍に果して Virus が effectiv であるか否かということである。これは吉田腹水肝癌に Virus を作用させた場合の Antibody の発現を測定したものであって、第5日目から Antibody が作用ラットの体内に生じ急な Curve で上昇して来ることを示している。一旦この Virus を家兎に接種して抗体を作り、この抗血清を Ehrlich mouse に注射しておいて、つまり Ehrlich mouse に受働免疫を発現させておいてのち Virus を作用させたものでは腫瘍細胞はほとんど減少しなかった。この実験はもちろん吉田腹水肝癌の場合にも行われやはり Oncolytic effect は発現しなかった。Virus の抗瘤的作用の点で問題となる第二の点、すなわち Solid の Tumor ではどのような態度をとるかという点である。

このためにわれわれは、吉田腹水肝癌を皮下、肝臓内に接種して得られた Solid の腫瘍、および Ehrlich 腹水癌をマウスの皮下に接種して Solid の Tumor を作り、これに直接に、あるいは血行を介して、または腹腔中に Virus を注入して当の腫瘍を形態学的に検討した。腫瘍にはもともと Nekrose を内包していて、Virus にもとづく変化であると断定することがむづかしく、尠くとも、Virus による変化に違いないと思われるものは認められなかったしまた Virus 増殖は細菌学的に確かめられたが微弱でかつ一過性であった。

一方、DAB 肝癌についても実験を行ってみたのであるが、正常の肝臓に Virus を注入した場合、そこに Virus の増殖が認められないのに反しこの場合には、一応 Virus の増殖は見られたのであるが Solid の腫瘍同様微弱でありかつ一過性であるにすぎなかった。

212. 抗腫瘍性ウイルスに関する研究 第1報

西岡久寿彌, 藤井絢子, 西川正夫, 山本 正 (東大医研)

Studies on Anti-tumor Viruses.

KUSUYA NISHIOKA, AYAKO FUJII, MASAO NISHIKAWA,
TADASHI YAMAMOTO

(1) マウスより偶発的に分離された ED ウイルスを大量に DD 系のエーリッヒ腹水癌に對して与えると顕著な制癌作用を示し、死期延長し、腹水癌の發育を抑え、マウスを斃すことなく、実験動物の 50% 前後を腫瘍死より免れしめた。

(2) 接種したエーリッヒ癌の細胞数、並びにウイルスを感染させる時期について検討したが、腫瘍細胞数は 10^6 が適當であり、ウイルス感染の時期は、腫瘍接種後5日目まで、有効に制癌作用を示した。

- (3) PR 8 株にも大量感染の場合、制癌作用がみられた。
- (4) ウイルスを超速心器で濃縮すると、一そう顕著な制癌作用がみられた。
- (5) ED ウイルスは、in vitro において癌細胞に吸着されるが、37°C で elution しない。
- (6) ED ウイルスはエーリッヒ腹水癌に大量に吸着されるが、その後、卵を用いて EID titration を行くと、ウイルスが癌細胞の中で増殖しているとは認め難い。その他の組織では、肺に特に親和性を示しているが、72時間後にはすべての組織から消失している。
- (7) 紫外線あるいは温度により不活化されたウイルスは、抗腫瘍性活性を消失する。紫外線不活化ウイルスを注射後、活性ウイルスを感染させると、制癌作用は依然みとめられる。
- (8) ED ウイルスは PR-8 株と共通抗原をもっている。それぞれのウイルスの抗腫瘍性活性は対応する免疫家兎血清によりそれぞれ、また、交叉的に阻止される。

われわれは、宿主動物を斃すことなく、制癌作用を示すウイルスを求めてきたが、偶然の機会にマウスの肺中より分離に成功した。宿主の正常細胞を破壊しないで、制癌作用を示すためには、当然癌細胞のみに対する高度の選択性が要求される。ウイルスという高分子核蛋白体の示す、高度の特異性、ひいては、そのえらんで侵入する細胞に対する選択性は非常に高度であることは、周知の事実であり、ウイルスの制癌作用に対する期待は、特にその選択的に癌細胞に作用する面で大となるであろう。

過去のウイルスによる制癌の研究では、攻撃するウイルスの量的関係に対する考慮が少い。われわれは、癌の化学療法剂的な面からウイルスをとりあげているので、ウイルスと腫瘍細胞の量的関係を特に考慮しなければならないことを主張する。われわれの実験で示したように、ED ウイルスを大量に感染させたものに制癌作用を示しているが、稀釈したものではその作用がなく、濃縮したものでは、さらに顕著に制癌作用を発揮する。

また、従来まではウイルスによる制癌作用の研究が、主として細胞内で増殖するものを追求しているが、われわれの実験結果の示すところでは、接種したウイルスは大量に癌細胞に吸着されるけれども、その中で増殖しているということは、卵を用いての実験では証明されていない。ウイルスの細胞内増殖という特性以外のもう一つの性質、Cytotoxicity が癌細胞に対し発揮されたものであり、72 時間も経過すれば、大量に与えた ED ウイルスは、マウス体内のいずれにも、また腹水の中にも証明されなくなつて、ウイルスと癌が、ともだおれの状態となっている。あるいは、Bacteriophage の lysis from without と似た現象であるのかもしれない。この点よりみても、われわれの強調する大量のウイルス感染ということが、制癌作用に重要な役割をはたしていることが背けるのである。(この研究は文部省科学研究費の援助をうけて遂行されたものである)

附 議

岡田善雄：この Virus の oncolytic action は carcinoma cell に virus が吸着することによって起るのか、あるいは infection 後の incomplete cycle を考えられているか？

永田育也：① 山本氏へ。御説明によると active, incomplete 両 Virus の働きによって Oncolytic effect が現われるとの説明が否か。② Tumor 接種後日数がたった時に Virus action が現われないのは量的な関係と考えられるか否か。③ Remission について。④ われわれは P. R. Lee について実験したが、量的に少なかったためか Oncolytic effect は見られなかった。ただ吉田腹水肝癌には Lee 株がかなり Oncolytic effect を示したがなお検討中である。

山本 正：大阪の方はかなり少量の virus からの実験を開始されており、私どもの方は多分に化学療法剤としての考えにたった点を強調します。当然不完全な virus の半べらがまざっていてそれが細胞内ではいろいろのいたずらをするものと考えているわけです。今後の実験によって示したいものです。

西岡久寿彌：Inactivate virus (56°C 30 分加熱、あるいは紫外線照射) によって、行った実験ではすべて制癌作用は認められない。このことはウイルスの細胞吸着、あるいは干渉能だけでもって制癌作用はあらわれるのではなく、癌細胞そのものの中に侵入してそのメタボリズムを擾乱して制癌作用がおこるものとする。Incomplete virus の存在は推定しているが実験的に未だ把握されていない。Tumor とウイルスの相対的量的関係によって、この制癌作用の有無がみられるものとする。Remission を起すものもあるが、その場合は Solid type になる傾向がつよい。永田氏のいわれた場合も、ウイルスを大量に inoculate した場合は、十分その結果があらわれるものであると考えている。

213. 抗癌物質 Screening に対する in Vitro Contact Test の応用

菊地 浩, 木村 清, 松沢 誠, 矢島高明 (東北大細菌)

Application of "in Vitro Contact Test" for the Screening of Anti-tumor Substances

HIROSHI KIKUCHI, KIYOSHI KIMURA, MAKOTO MATSUZAWA, TAKAAKI YASIMA

放線菌濾液中の抗癌物質の Screening を行う際、従来より動物治療実験とともに、薬液と癌細胞の試験管内混和後動物移植試験が行われているが、われわれは治療実験の他に、混和後移植試験を行わずに試験管内のみで判定できると思われる種類の in vitro contact test を試みた。種々の基礎実験の結果得られた術式の概要は次の通りである。

1) エオジン染色法：Schrek の Unstained cell counts method の変法を用いた。すなわち破検物とエールリッヒ癌浮游液を各 0.3 cc 宛試験管内で混和、37°C、6 時間放置後、混和液と 2,000 倍エオジン液を各 1 滴宛スライドガラス上で混和し、カバーガラスで覆って鏡検、赤染細胞を死亡細胞と見做し、癌細胞の赤染率を以って薬剤の効果判定を行った。

2) コハク酸脱水素酵素による T.T.C. 染色法 (コ TTC 法)：各 0.3 cc 宛の薬液と癌細胞 Hanks 液の混和液を 37°C、6 時間放置後、1/10 Mol コハク酸ソーダ、1/15 Mol 磷酸ナ

ッファー液に 1 mg/cc に Triphenyl-Tetrazolium-Chloride (T.T.C) を溶解したものを 0.3 cc 混入, 37°C 3 時間, または 40°C 1 時間放置後, 試験管底に沈殿した癌細胞の着色程度を肉眼的に観察して, 着色阻害のあるものを薬剤の阻害を受けた細胞と判定した。

3) 基質を用いない TTC 染色法 (TTC 1 時間法): 薬液と癌生食水浮游液を各 0.3 cc 宛混和, 37°C 1 時間放置後, 1 mg/cc TTC 生食水溶液 0.3 cc を加え, さらに 37°C, 2 時間, または 40°C 1 時間放置し, 2) の場合と同様にして判定する。

以上の 3 方法の内エオジン染色法は, エオジン色素に対する選択的な不透過性の存否を見ることにより, コ T.T.C 法は細胞の呼吸の有無をコハク酸脱水素酵素で見ることにより, また T.T.C (1 時間) 法は基質を用いずに, 細胞内の脱水素酵素 (主に DPN チトクロム C 還元酵素であるといわれる) の存否をみることにより, 癌細胞の阻害判定の基準としたものである。

以上の 3 方法を, Nitromin, Sarkomycin, 8-Azaguanine, 6-Mercaptopurine の 4 種類の既知抗癌物質について試み, その成績と, 同時に行った薬液と癌細胞を 37°C, 6 時間混和した後マウスに接種して得た成績とを比較検討した。その結果は, エオジン法では赤染率の低い濃度の場合にも拘らず, 混和後移植試験で癌の発生をみなかった点もあり, 一部においてやや不確実な処も認められた。また 8-Azaguanine の場合は赤染率高度と思われる濃度では, 癌細胞は凝固してムチン様物質を呈し, 鏡検下で個々の細胞の赤染率をみることはできなかった。コ T.T.C 法および T.T.C (1 時間) 法では Sarkomycin, 8-Azaguanine の場合は両方法がほぼ同一結果を示し, かつ着色阻害の程度と混和後移植試験による癌発生阻止の成績とは一致した結果を示した。Nitromin においては T.T.C (1 時間) 法の方がコ T.T.C 法よりも低濃度まで癌細胞に対して着色阻害を示し, T.T.C 法の方がさらに混和後移植試験と一致することを認めた。6-Mercaptopurine では 3 方法による阻害成績も移植試験の成績もともに陰性の結果を示した。

以上の結果より, 試験管内混和後移植試験を行わずとも, コ TTC 法または TTC (1 時間) 法を行うことにより充分に前者の目的が達せられ, しかも短時間にて結果の判定ができる利点を有することが認められる。従って本法を抗癌物質 Screening の一方法として応用できるものと考えられる。

214. エールリッヒ癌に対するザルコマイシンの効果について

石山俊次, 平山久夫, 高村正衛, 大橋 隆 (関東通信病院外科)

Further Observation on the Effect of Sarkomycin Against Ehrlich's Carcinoma

SHUNJI ISHIYAMA, HISAO HIRAYAMA, MASAEI TAKAMURA,
TAKASHI OHASHI

第 13 回本学会において演者らはザルコマイシンの臨床経験について発表した。ザルコマイシンが真に癌化学療法剤として価値あるものならば、試験管内あるいは動物体内で起る抗腫瘍性がそのまま人体内でもおこななければならない。そこで 144 例の悪性腫瘍に対する臨床実験の結果と対比して理解する意図のもとに、まずエールリッヒ癌に対する実験を試み、興味ある成績をえたのでこれを報告する。

試験管内でエールリッヒ癌細胞にザルコマイシンを作用させると、その一定濃度 (1.56 mg/cc 200×10^4 cell-suspension, 3 hours, 0°C) 以上では、癌細胞に著しい形態学的変化をきたし、ddN マウスに対する接種能は消失する。この結果は癌細胞密度と関係がない。

動物体内での実験では、癌移植後 2 日以内に 2.5 mg/day のザルコマイシンを投与すれば、腫瘍の増大抑制、腹水防止、延命の効果が確実である。ただし投与量がそれ以下であるときは効果不確実であり、接種後 3 日以上をへてから投与したものでは、効果不確実であり腹水貯溜が完成した 7 日以後に投与を開始したものでは、殆んど無効であり、このさい増量しても結果は同様である。

臨床例では接種後 2 日以内に投与するに相当する事例はまずなく、すべて 3 日あるいは 7 日以上に相当する晩期癌である。従って動物実験におけるほど有効でないのは理解できるとしても、ザルコマイシンは晩期癌に対しても、しばしば臨床効果を示す。この事実は、臨床症例についての研究によってのみ解明されるものである。

附 議

後藤寿作：われわれは昭和 11 年の本学会以来「移植腫瘍を対称とする免疫ないし治療試験は使用腫瘍に感受性を持つ純系動物を使用しなければならない」ことを強調してきましたが、薬剤による実験的治療試験が多岐実施されるようになりなおさら痛切にこの感を深くするのであります。御承知の如く腫瘍移植には自然治癒現象がありますので、不純動物群を使用した場合折角実験しても真実薬治効果によるものか従来の自然治癒によるものかの決定ができないのであります。前日杉浦先生も「私と全く同一治療試験にもかかわらず全然反対の結果になるがそれは使用動物が不純なためだ」と述べられました。全く同感であります。なおまた腫瘍免疫の分野を見ましても中原先生も指摘された如くすでに数十年あるいはそれ以前から継続されているにもかかわらず見るべき進歩の跡がありません。これは一面腫瘍免疫の困難さを物語るものでありましたが(あるいは不可能かも知れぬ)従来の実験に根本的な欠陥があります。それは申すまでもなく先述の如く純系動物を使用していないからであります。おそらくこの点が暴露されない限り両者

の解決は不可能というも過言ではありますまい。われわれはかつて台湾においてこのような純系マウスを分離したが、マウスはもちろんラットにおいてもさほど至難な仕事ではないと考えている。幸いに予研で各種純系動物を飼育しつつあるのでここに委嘱すればなおさら容易ではありますまいか。

石山俊次： エールリッヒ癌を使用して行う実験においては、御説の通り純系のマウスに限るとは、外国の文献にもある通りでありまして、もっともだと存じます。われわれは予研の ddN マウスを使用して実験を行いました。

215. 悪性腫瘍に対するザルコマイシンの効果について

田山一郎, 中村 博 (国立奈良病院外科)

The Effect of Sarkomycin on Malignant Tumour.

ICHIRO MARUYAMA, HIROSHI NAKAMURA

私どもは悪性腫瘍 12 例にザルコマイシン (予研原液および粉末) を用いその臨床経過につき観察したが、多少とも効果が認められたのは 6 例であり、その中食道癌の 2 例は特に著効を奏した。すなわち 2 例とも使用前は流動物さへ通り難い状態であったが、ザルコマイシン (原液) を 1 日 500~1500 mg 連日用了ところ使用後 3 日で流動物は自由に通るようになり、10 日前後 (「ザ」7.0~9.0 g) 経過した頃にはいずれも粥食はもちろんのこと、その他の固形物さへも通るようになった。しかるに 1 例は使用後 28 日目 (「ザ」20.0 g) に両下肢に紫斑生じ、漸次増大し 2~3 日ですでに膝関節より以下全体壊死に陥った。これは「ザ」そのもののためか否かは不明であるが、栓塞を生じた結果によるものと思う。

他の 1 例は「ザ」使用後 28 日前後 (「ザ」19.0 g) 経過した頃になると、再び通過障害著明となり、36 日目 (「ザ」23.0 g) 頃には「ザ」使用前と同様な状態に戻っていった。これは癌細胞の「ザ」に対する感受性が低下したためによるものと思われるので、本剤はある程度癌腫の発育を阻止し縮小せしめ得るが、ある時期に達するとその効力が作用し得なくなるものであることを知った。よって「ザ」もまたの抗生物質と同じく、増量使用等による奏効性の向上に關し、さらに検討する必要がある、また単独使用のみに頼らず、放射線療法や他の化学剤療法を併用してゆくことが効果的でありかつ必要でもある。

216. Sarkomycin の作用機作に関する 2, 3 の考察

山本 正, 古明地隆江 (東大伝研)

Some Considerations upon the Mode of Action of Sarkomycin TADASHI YAMAMOTO, TAKAE KOMEIJI

Sarkomycin はすでに私どもの手を離れて臨床医家などの研究にまつ段階に立到っている。スクリーナーとしてはその探索の方法を確立し、物を見出したならばその物の占める位置を検討しその方法の良否を反省すればよいと思われる。薬物の作用機作などと正面切って物申す程生物学者が思い上ってはいけないことは充分承知だが、ある程度の見透しを持たなければそれなりに検索の良法は批判できないものと思う。

私どもは最近 Sarcoma 180 の腹水型腫瘍を手にして市販になっている Sarkomycin と他の抗腫瘍物質とを比較検討する機会をもったが、Ehrlich 癌の場合と同様 100 万個 24 時間腫瘍から腹腔内治療を開始しよくその腹水貯留を抑え SM 系マウスを延命させている。ただし同様に治療後臍で生ずる注射局所の皮下腫瘍の発生を防止できない点で 6-Mercaptopurine にやや劣るが、見るべき毒性なしに効果を見せた点でやはり注目されてよいものと考えた。

問題の一つに Mercapto-albumin などでのその存在の知れる血清を含めて Cystein, Glutathion, Thioglycolate などの -SH 化合物を in vitro で Sarkomycin と混合すると抗菌性を減弱させ、皮下注射時の毒性を減少させるが、Ehrlich 癌に対する抗癌性はこれに平行して減少せずむしろ適度の混合比では効果の変らない事実がある。これは抗菌性と抗癌性とが平行しないという反駁にならないとも限らない。

そこで腫瘍細胞の示す幾つかの性質を Sarkomycin で変化させた場合 -SH 化合物はどのようにこの性質を回復させるかを検討することによってこの問題を解明しようと試みた。

E. coli B 株を Maaløe らの合成 g 培地 (1951) に培養し、これに Sarkomycin を加えてその発育阻止濃度を定め、さらに回復試験を試みると、少なくとも Cystein, Glutathion, Thioglycolate, Allylmercaptid では -SH に関し同モルで Sarkomycin の効果が抑制されることを確めた。この限りでは明らかに Sarkomycin は -SH 阻害剤といえる。

そこで Ehrlich 癌細胞を集め Mouse Ringer 液で遠心洗滌して赤血球などを除き、Na-glutamate 加 Krebs-Ringer 液に 15~20% に浮遊させ、その呼吸、細胞全 -SH 量、 P^{32} の特に NA-P への turnover を検し、これに対する Sarkomycin の影響と Cystein の回復性を検討した。-SH 定量には石井 (1952) の Azotometrie が良法なることを確めてこれを使用し、細胞成分の分割には Davidson ら (1951) の方法に準じた。

O₂ 消費量, 全 -SH 量は Sarkomycin 0.1~2 mg*/ml の間で減少の一途をたどり, かつ 1 mg*/ml の Sarkomycin の抑制効果は Cystein, Glutathion あるいは Thioglycolate のほぼ 10⁻³ M で恢復した。

P³⁴ の細胞各 P 分割えの turnover 中著しく影響を受ける分割は PNA えのそれであり, 2 mg*/ml の Sarkomycin の抑制効果もまたほぼ 10⁻³ M の Cystein で恢復された。

以上からすると細胞に対しても Sarkomycin は -SH 阻害剤として作用していることがいえよう。上にあげた治療における差異は主として Sarkomycin の -SH 親和性に関する選択性に帰してよさそうに思え, 分裂期に特に問題にされる -SH 基の増量を考慮すると, 腫瘍細胞には上にあげた -SH 化合物より強い Sarkomycin 親和性のあるものが存在するとも解釈されようし, 一般体細胞えの毒性を減じて治療効果をあげる一般的考察になりそうにも思える。

処でこの PNA-P えの P³² の turnover の抑制性は Sarkomycin の濃度が減少すると逆に促進されているという一見奇異な現象につき当たった。この際の Sarkomycin の濃度は 0.1~0.03 mg*/ml 附近にあり, 宛も Ehrlich 腹水癌マウスの腹腔内での形態学的細胞変化中分裂核に特異的な変異 (Accentric chromosome 乃至 Fragmentation) を認める最低濃度に相当しており特に興味を覚えたので再三検討したが, ほぼ同様の結果であった。この意味する処が完全に理解される程知見はととのってない。

私どもが Ehrlich 癌マウスで治療量として選んでいる Sarkomycin の濃度は 2.5~5.0 mg*/ml を 100 万個接種 24 時間腫瘍で開始するという条件である。この量では形態学的には分裂像の激減とさらに細胞質の変性(ここには塗抹条件などで簡単にいえないものもあろう)を伴っており, 上記の in vitro の生化学的変化とかなりの類似点を認めてよかろう。昨年接種量と開始時期を問題にしたがその点も参照されたい。上記の PNA-P えの turnover の促進をただちに蛋白合成と PNA との関係に結んで議論することは慎重でありたいが, 臨床上何かの知見と関連があるかも知れない。

とまれ形態学的変化と生化学的知見との相関に興味をもつ演者にとって, 近時特に細菌学領域で問題にされ, 組織培養の方面でも取上げられる気運にある Synchronization の意義によりよき理解を得られたことは演者の望外の喜びである。(文部省科学研究費による)

附 議

小野哲生: 演者の考察中, 腫瘍に SH 基が多い点に言及されましたが, 最近われわれの実験室で各種腫瘍について, Glutathione を測定したところ, かえって低下していることを確認しました。また SH 基浸襲を抗腫瘍作用の機序として主張されるには, 正常組織にも SH 基が重要な役割をしているわけで正常組織と比較されることが必要だと考えます。

山本 正: 正常組織への Sarkomycin の作用を調べないとそれは全くナンセンスみたいなものになる。ただ御説の Glutathion の問題は細菌の Fission factor などで調べられた水野君(予研)の成績からすると

むしろ Cystein であって Glutathion でないということがあります。演述中にも申述べましたように自分達がやったスクリーニングの Check の意味でやった仕事ですから、いずれ化学構造のはっきりした後に始めていじることのできる問題に余り深入りはしたくない積りです。ある程度の見通しを得るということに重きを置いていたまでです。

太田邦夫 (副会長)：第十四回日本医学会総会第七分科会としての本総会は、終始多数の熱心な会員諸賢の御参加を得て、ここに盛大に幕を閉づることになりました。年々増加する演題のため十分な時間的余裕がなかったのにもかかわらず、演説並びに活発な御討論をいただいた会員諸賢に対して、森会長に代り敬意を表します。癌の問題は今や医学の中心点となっていると申しても差支えありません。本学会がその中に一つの推進力として、世界の学界に過去、現在、将来を通じて力強く存在していることを信じてうたがいません。終りに臨み、極めて困難な条件の下に、本会の準備に万全の努力をされた京都大学医学部病理学教室に対して、全員諸賢に代り厚く御礼申し上げます。

名 譽 会 員 (Honorary Members)

4月1日、日本癌学会幹事会において、京大名誉教授松本信一、City of Hope Medical Center 木下良順、Sloan-Kettering Institute for Cancer Research 杉浦兼松3氏を本会名誉会員に推した。

現在本会名誉会員は次の通りである。

塩 田 広 重	(Hiroshige Shiota)
佐 々 木 隆 興	(Takaoki Sasaki)
緒 方 知 三 郎	(Tomosaburo Ogata)
勝 沼 精 藏	(Seizo Katsunuma)
木 村 哲 二	(Tetsuji Kimura)
松 本 信 一	(Shin-ichi Matsumoto)
木 下 良 順	(Ryojun Kinoshita)
杉 浦 兼 松	(Kanematsu Sugiura)

都立衛生研究所・医博

柳沢文正編

光電比色計の実際

臨床医学・生化学・化学分析に重要な役割をもつ光電比色計の使い方と測定方法を分り易く説いたもので、まず光電比色計・分光光度計・光電比濁計について記し、次に定量法の詳細を述べ、さらに規定液の作り方その他を文献も豊富に記した。

A 5判 154頁 上製 定価350円

東大教授・医博

島蘭順雄著

ビタミン研究史を中心として

共立全書

医学・栄養学・薬学・生物学・微生物学・化学など各分野のビタミンに関する知識を総合的に述べたもので、発見の歴史から今日の最新の研究に至るまで、重要な文献はもれなく記載し、図表を豊富に収めてわかり易く説いたものである。

B 6判 340頁 上製 定価400円

編集 水島三一郎・赤堀四郎

蛋白質化学 全3巻

斯界権威者五十余名の執筆を得て、蛋白質化学の全貌を詳述すると共に、実験法も懇切に説いたもので、ぼう大な参考文献が収められている。

- 1巻 B 5判 760頁 函入 特製 定価2800円
2巻 B 5判 680頁 函入 特製 定価2500円
3巻 B 5判 805頁 函入 特製 定価2800円

編集 名大教授・理博 江上不二夫

核酸及核蛋白質 全3巻

核酸及び核蛋白質の研究にたずさわっているわが国における最高権威者の執筆による決定版で、核酸化学の沿革から抽出・精製法、さらには実験法・医学方面への応用など懇切に記されている。

- 上巻 B 5判 500頁 函入 特製 定価1500円
下巻 B 5判 450頁 函入 特製 定価1500円

監修 左右田徳郎・高木誠司

化合物辞典

主要な医・化学薬品・有機化学反応を網羅し、化学名のほか慣用名や商品名も掲げ、英語の見出しでアルファベット順に配列し、各化合物には物理的、化学的性質・分子式・構造式・用途・文献等を掲げ、巻末には各種の表や索引を収めた。

A 5判 550頁 上製 函入 定価1200円

京大教授・医博

木村 廉著

組織培養 改訂版

今日基礎医学たると臨床医学たるとを問わず必要欠くべからざるもので、本書は著者 30年の豊富な研究経験に基いて研究方法・研究成績・応用等を詳述した世界的逸書である。巻末には 33頁にわたる貴重な文献を収めて研究者の便を図った。

A 5判 342頁 上製 定価700円

阪大教授・理博 村上増雄編

有機化学の進歩 10集

最近の進歩として、X線結晶解析法による光学活性体の絶対配置の決定・赤外線吸収スペクトルの応用・有機元素分析・空間配列と反応性・COを用いる合成反応・ステロイド系アルカロイド・核酸・脳下垂体ホルモン等の8編を収めている。

A 5判 254頁 上製 定価500円

大阪刀根山病院結核部長 山村 雄一著

結核菌の生化学

結核菌体成分の化学的研究と菌の物質代謝の二つの主題について詳述し、さらに結核菌によってひき起こされる生物学的、医学的諸問題を生物化学的にどの程度まで研究の対象として取扱うことができるかということ述べた注目すべき最新成果

A 5判 約230頁 上製 定価550円

〔近刊〕監修 左右田徳郎・江上不二夫

多糖類化学

多糖類化学全般にわたって諸専門権威者が各専門領域を分担執筆したもので、概説として抽出、精製・研究法・分子量測定、各論で単純多糖類、複合多糖類、特殊項目として血液型多糖類・抗原多糖類等についてそれぞれ詳述したものである。

B 5判 約380頁 上製 函入 予価1500円

パウエル・カラー著 石井軍司訳

カラー有機化学 全3巻

カラー博士の愛弟子たる著者が1954年の最新版によって分り易く訳したもので、とくに著者独自の系統的分類法は定評あるところで、工業面への応用や最新の電子理論まで収めた学生及び研究者にとって必読すべき好参考文献である。

1巻 A 5判 500頁 函入 定価1000円

日本癌学会会費

昭和30年度は会費600円です。会員には第46巻(第1号—第4号)をお送りします。

送金先は

東京都豊島区西巣鴨2ノ2615

財団法人 癌研究会癌研究所内 日本癌学会事務所

日本癌学会の振替口座は東京174423番です。

雑誌「癌」の原稿

「癌」は当分のうち1年1巻(第1号—第4号)発行し、日本癌学会總會記事のほか、日本の癌研究の進歩を海外に示すべき原著をのせます。原著は英文を原則とし、和文要旨をつけて下さい。図版は2面まで無料、それ以上は実費を頂きます。別刷は原著に限り50部、その他は30部贈呈、それ以上の部数は実費をいただきます。

原稿の送り先は

東京都豊島区西巣鴨2丁目 癌研究所 中原和郎

癌

第46巻
第2,3号

昭和30年8月25日 印刷
昭和30年9月1日 発行

編集兼発行
代表者

中原和郎

東京都豊島区西巣鴨2丁目

印刷者

加藤保幸

東京都千代田区神田三崎町2ノ12

印刷所

株式会社 加藤文明社

東京都千代田区神田三崎町2ノ12

発行所 財団法人癌研究会・日本癌学会

東京都豊島区西巣鴨2丁目 電話 池袋(97) 5186番 5187番

取扱店

東京都千代田区神田駿河台3ノ9

電話 神田(29) 2951~3番

共立出版株式会社

